

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA

**Departamento de Oftalmología, Otorrinolaringología y
Radiodiagnóstico**



**ESTUDIO MULTIVARIANTE DEL TRATAMIENTO
PREOPERATORIO DEL CÁNCER DE RECTO.
ANÁLISIS DE LOS PATRONES DE
TRATAMIENTO EN UN PERIODO DE 10 AÑOS EN
EL H.R.U. CARLOS HAYA.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADO POR

Alejandra Ramos Trujillo

Bajo la dirección de los doctores

Ismael Herruzo Cabrera


Lourdes de la Peña Sánchez

Málaga, 2017



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Alejandra Ramos Trujillo

 <http://orcid.org/0000-0001-7954-2547>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer
obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de
Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Oftalmología, Otorrinolaringología y
Radiodiagnóstico

**ESTUDIO MULTIVARIANTE DEL TRATAMIENTO
PREOPERATORIO DEL CÁNCER DE RECTO. ANÁLISIS
DE LOS PATRONES DE TRATAMIENTO EN UN
PERIODO DE 10 AÑOS EN EL H.R.U. CARLOS HAYA.**

TESIS PRESENTADA POR LA DOCTORANDA

Alejandra Ramos Trujillo

PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

Directores: Lourdes de la Peña Sánchez, Ismael Herruzo Cabrera



Yo, ALEJANDRA RAMOS TRUJILLO, declaro que soy autora del presente trabajo de investigación cuyo título es **“ESTUDIO MULTIVARIANTE DEL TRATAMIENTO PREOPERATORIO DEL CÁNCER DE RECTO. ANÁLISIS DE LOS PATRONES DE TRATAMIENTO EN UN PERIODO DE 10 AÑOS EN EL H.R.U. CARLOS HAYA”**, que ha sido realizado bajo la dirección del Dr. Ismael Herruzo Cabrera y bajo la tutela de la Dra. Lourdes de la Peña Fernández.

Y para que así conste firmo el presente certificado en Málaga a 22 de diciembre de 2016.

Fdo. Alejandra Ramos Trujillo



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Departamento de Radiología y Medicina Física,
Oftalmología y Otorrinolaringología

D. Ismael Herruzo Cabrera, Doctor en Medicina y Cirugía

INFORMA:

Que la tesis doctoral presentada por D.^a Alejandra Ramos Trujillo, titulada “Estudio multivariante del tratamiento preoperatorio del cáncer de recto. Análisis de los patrones de tratamiento en un periodo de 10 años en el H.R.U. Carlos Haya”, ha sido elaborada bajo mi dirección y reúne los requisitos exigidos conforme a la legislación vigente.

Es por lo que autorizo su presentación y defensa pública para optar al Grado de Doctor.

Málaga, a 20 de diciembre de 2016

Fdo.: Ismael Herruzo Cabrera

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Departamento de Radiología y Medicina Física,
Oftalmología y Otorrinolaringología

D.^a Lourdes de la Peña Fernández, Doctora en Medicina y Cirugía

INFORMA:

Que la tesis doctoral presentada por D.^a Alejandra Ramos Trujillo, titulada "Estudio multivariante del tratamiento preoperatorio del cáncer de recto. Análisis de los patrones de tratamiento en un periodo de 10 años en el H.R.U. Carlos Haya", ha sido elaborada bajo mi dirección y reúne los requisitos exigidos conforme a la legislación vigente.

Es por lo que autorizo su presentación y defensa pública para optar al Grado de Doctor.

**UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
REGISTRO GENERAL**

Entrada

Nº. 201600200027024

22/12/2016 13:04:58

Málaga, a 20 de diciembre de 2016

Fdo.: Lourdes de la Peña Fernández

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

*“Si hay algo en nosotros verdaderamente divino, es la voluntad.
Por ella afirmamos la personalidad, templamos el carácter, desafiamos
la adversidad, reconstruimos el cerebro y nos superamos diariamente.”*

Santiago Ramón y Cajal (1852-1935)
Médico español premio Nobel de Medicina.

A mi padre, sin él, habría sido estadísticamente imposible.

A mi madre por escucharme cada día y a Paula por estar siempre ahí.

A Carlos por ser tú, por traerme el ánimo y el cariño más necesario.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mi director de Tesis, el Profesor Ismael Herruzo, sin su apoyo este proyecto nunca hubiera comenzado. Quiero agradecerle, sobre todo, la confianza que depositó en mí, su absoluta disponibilidad, su paciencia y el amor por su trabajo, todo esto me ha hecho continuar y me ha animado a seguir aprendiendo. A mi tutora Lourdes de La Peña, por su apoyo y sus consejos, siempre acertados. Consejos, sin los cuales, esta tesis nunca podría haber sido leída.

Al Servicio de Oncología Radioterápica del H.R.U. Carlos Haya, donde me formé como especialista y donde comencé a aprender esta gran especialidad que es la Oncología Radioterápica. Gracias a esos años en los que aprendí a crecer, a disfrutar y a sufrir y en los que me he formado también como persona. Mi agradecimiento a todos aquellos que forman y han formado parte de este gran Servicio de Oncología, desde mi tutor de residentes, el Dr Jorge Contreras, a aquellos adjuntos que con paciencia sacaron parte de su tiempo para explicarme este gran arte y escucharon con cariño todas mis dudas. A los radiofísicos, siempre disponibles. A esos técnicos que demostraron ser siempre profesionales, a las enfermeras y auxiliares. De ellos también aprendí el arte de acompañar cuando es lo único que nos queda. En la planta más baja de Carlos Haya aprendí los valores más altos de la medicina.

A mis padres, porque gracias a ellos he llegado a lo que soy, por sus consejos, su paciencia y su amor. A Paula, por ser mi hermana mayor aunque pequeña, por sus “tú qué harías” y sus risas. A Carlos por acompañarme, por entenderme y por quererme. Porque ellos son la mejor parte de mí. A mi prima Patri y a mi familia, por ser quienes son a pesar de los años. Somos lo que tenemos, y si algo tengo sois vosotros.

Gracias, también, a mi familia del Servicio de Radioterapia de Ris-Orangis, esa familia que cada día me acompaña y me explica los secretos de una medicina diferente y compleja al tiempo que me enseña una lengua que no es la mía. A mis tres padrinos, tan rigurosos, tan sabios y de los que nunca dejaré de aprender. Gracias por su cariño y su comprensión.

A mis amigos, los de siempre, los de verdad y los que han venido para quedarse. Por el apoyo de Elena desde que recuerdo, por la sinceridad de Jesús, por la escucha de mis dos Cristinas, por Pili siempre tan pendiente. En definitiva, por todos porque sin ellos no podría avanzar.

A mis pacientes, porque ellos son los verdaderos maestros.

INDICE

1. ANTECEDENTES	11
A. INTRODUCCIÓN	13
1. ANATOMÍA DESCRIPTIVA DE LA REGIÓN PÉLVICA Y DEL ÁREA DEL RECTO- SIGMA... 13	
2. INTRODUCCIÓN AL CÁNCER RECTAL..... 19	
3. EPIDEMIOLOGÍA	21
4. SCREENING Y DETECCIÓN TEMPRANA	23
5. INTRODUCCIÓN AL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RECTO	24
B. RESULTADOS ESPERABLES..... 26	
1. TRATAMIENTO QUIRURGICO	32
2. INTRODUCCIÓN A LA IRRADIACIÓN	35
2.1 RADIOTERAPIA EXTERNA/IMRT (RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA) 43	
2.2 SBRT (Stereotactic Body Radiotherapy)	48
2.3 RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA	49
2.4 BRAQUITERAPIA	50
3. PAPEL DE LA QUIMIOTERAPIA..... 55	
3.5 QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE CONCOMITANTE CON RADIOTERAPIA..... 56	
3.6 QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE:..... 59	
3.7 NUEVOS AGENTES..... 60	
C. FACTORES PRONÓSTICO	61
2. HIPÓTESIS	65
3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	69
A. JUSTIFICACIÓN..... 71	
B. OBJETIVOS	71
1. OBJETIVO GENERAL..... 71	
2. OBJETIVOS ESPECIFICOS..... 71	
4. MATERIAL Y MÉTODOS	73
A. DISEÑO DEL ESTUDIO	75
B. SELECCIÓN DE PACIENTES..... 75	
C. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS	80
D. DIFICULTADES Y LIMITACIONES.	81
5. PLAN DE TRABAJO	83
6. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS..... 87	
7. RESULTADOS	91

8.	DISCUSIÓN.....	141
9.	CONCLUSIONES	147
10.	BIBLIOGRAFÍA.....	151

Estudio multivariante del tratamiento preoperatorio del cáncer de recto. Análisis de los patrones de tratamiento en un periodo de 10 años en el H. R. U. Carlos Haya.

RESÚMEN

El pronóstico del cáncer de recto viene determinado fundamentalmente por la aparición de recidiva local, con la realización de la escisión total del mesorrecto (TME) se disminuye esta recidiva local y, además, la radioterapia administrada de forma preoperatoria también es beneficiosa para dicho control.

El objetivo de esta tesis es evaluar los resultados después del tratamiento neoadyuvante combinado en pacientes (p) con cáncer rectal resecable localmente avanzado tratados en nuestro hospital (Hospital Regional Universitario Carlos Haya).

Hemos analizado 228 pacientes con cáncer de recto en estadios T3-T4 (evaluado mediante ecografía endoanal, escáner (TAC) y en años posteriores resonancia magnética (RMN)). Los pacientes han sido tratados con Radioterapia externa 3D (RT3D) recibiendo una dosis total de entre 45 y 50.4 Gy con un fraccionamiento de 1.8 Gy por fracción días a la semana. La quimioterapia concomitante consistió en Capecitabina 850 mg/ 12 horas en el 53.4% o Tegafur 1200 mg/ 24 horas en el 38.5%. La cirugía se realizó en las 6-8 semanas posteriores a la finalización del tratamiento neoadyuvante. Más tarde el 70,2% recibió, como tratamiento adyuvante, quimioterapia basada en los esquemas (XELOX/Capecitabina / IMPACTO / FOLFOX / De Gramont / Mayo / 5-FU + AF) intravenoso (iv), según el protocolo.

Desde enero 2003 hasta diciembre de 2012 se han tratado 228 pacientes, distribuyéndose en 152 (66.7%) varones y 74(32.2%) mujeres con una mediana de 62 años y una desviación estándar de 11.754 (rango 27-80). El estadio inicial fue uT3: 202 pacientes (92.7%)/ UT4: 16 pacientes (7.2%); N0 138 pacientes (63.3%)/ N +: 80 pacientes (36.7%). Con distancia del tumor inferior a 6 cms del margen anal, 111 pacientes (49.1%), y superior a 6 cm, 99 pacientes (43.8%). La cirugía consistió en: resección anterior ultrabaja (RAuB) en 9 pacientes (4,5%), resección abdominoperineal (RAP) 94 pacientes (46,5%), resección anterior (RAB) en 94 pacientes (46,5%), resección endoanal 1 paciente (0.5%), y colostomía exclusiva en 3p por pelvis congelada (1.5%). No se registró aumento significativo del desarrollo de complicaciones tanto durante como posteriores a la cirugía.

Se obtuvo un "descenso de estadio" en 119 p (8 52.7%), incluyendo 28 p (13.9%) con respuesta patológica completa (pRC). La anatomía patológica posterior a la cirugía fue

de adenocarcinoma bien diferenciado en un 48.5%, moderadamente diferenciado en 25.7% y 4% de ellos se trataban de adenocarcinomas indiferenciados.

La recurrencia locorregional se produjo en 9 p, y 25 p han recaído a distancia. De ellos 145 p permanecen vivos y sin enfermedad, 12 viven con la enfermedad, mientras que 29 murieron por otras causas, y 19 murieron por dicha recurrencia.

La supervivencia global a los diez años fue del 84.5%, con una mediana de 98.8 meses. Con una supervivencia libre de enfermedad de 88.9% a los 60 meses y 85.8% a los 94 meses y un intervalo de confianza (IC) del 95% entre 88.4-101 meses.

1. ANTECEDENTES

“Lo poco que sé se lo debo a mi ignorancia.”

Platón 427-347 a. C.
filósofo griego

A. INTRODUCCIÓN

1. ANATOMÍA DESCRIPTIVA DE LA REGIÓN PÉLVICA Y DEL ÁREA DEL RECTO- SIGMA

Aunque no existe un límite claramente definido con respecto al comienzo del recto, tradicionalmente se ha aceptado que este se inicia en el punto donde el intestino grueso presenta cambios en su musculatura y se hace retroperitoneal, aproximadamente, a unos 15 cm del margen anal, a la altura de S3.

Los tres pliegues transversales que hace el recto ayudan, a su vez, a dividirlo en sus tres segmentos. El pliegue central se encuentra aproximadamente a 11 cm del margen anal coincidiendo con el límite del repliegue peritoneal.

Las tres áreas clásicas de división del recto serían de proximal a distal: tercio superior (aproximadamente entre 15 y 11 cm), tercio medio (aproximadamente entre 10 y 6 cm) y tercio inferior (aproximadamente entre 5 y 2 cm) ^{1,2}.

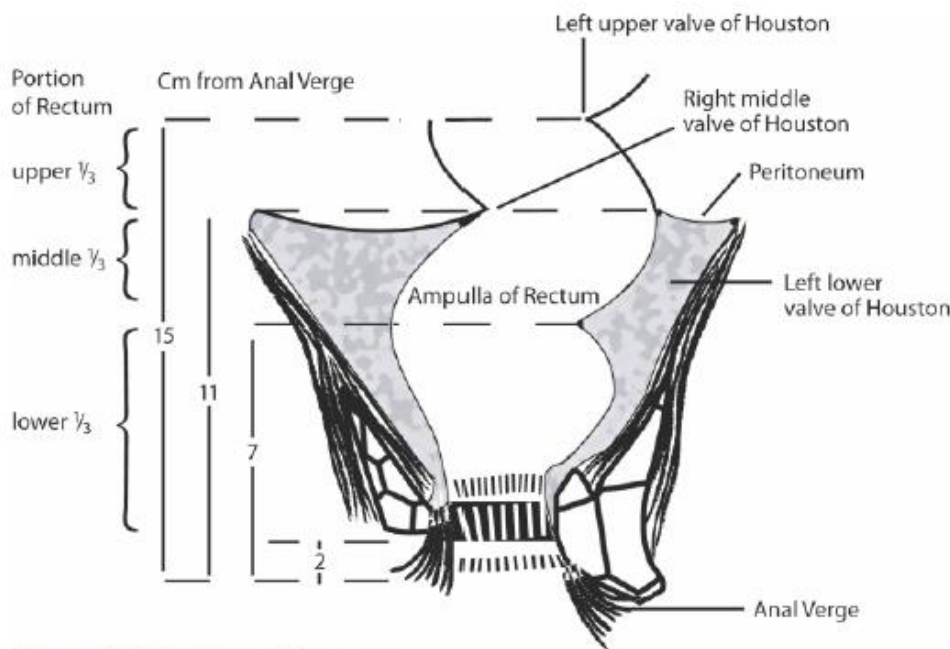


Figure 16.1 Anatomy of the rectum

Figura 1. Anatomía del recto. ²

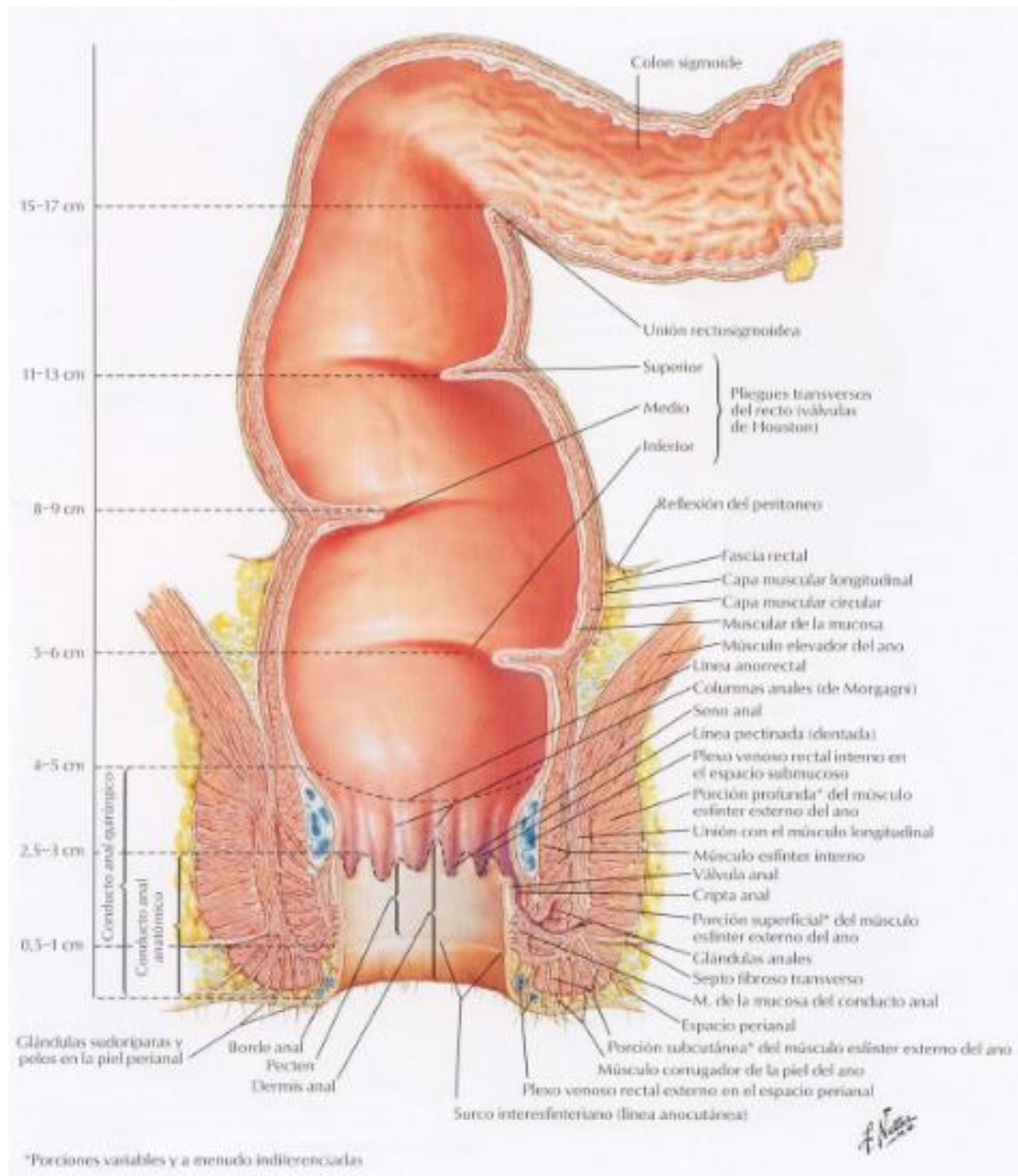


Figura 2. Anatomía del recto. ³

El drenaje linfático del recto se realiza, en gran parte, a través de los ganglios que acompañan a las venas hemorroidales superiores y su transición a la vena mesentérica inferior.

El tercio medio e inferior drena a través de los ganglios de los vasos perirrectales en los ganglios iliacos internos. Y la parte más distal del recto junto con la parte superior del canal anal es recogida por plexos de los vasos pudendos que finalmente drenan a los ganglios de las arterias iliacas internas.

Los ganglios perirrectales drenan a través de los ejes vasculares de las hemorroidales superiores y, por debajo de este nivel algunos linfáticos pasan al pedículo rectal lateral, y están asociados a los de la hemorroidal media, fosa obturatriz, ganglios de la arteria hipogástrica (iliaca interna) e iliaca común ².

En la mujer existe un abundante plexo linfático en el septo rectovaginal el cual se encuentra a lo largo de la fascia de Denonvilliers en el varón. Todos los tejidos extraperitoneales, y en concreto el mesorrecto, tienen drenaje linfático propio.

Para el buen tratamiento de los tumores rectales en los últimos tiempos hay voces que apuntan a que se debería tener en cuenta su localización, ya que la historia de la enfermedad podría valorar según la misma. De este modo, hay tendencia a creer que los tumores más distales podrían tener una evolución algo diferente a los tumores medios y altos, con lo que se plantean nuevos esquemas de tratamiento.

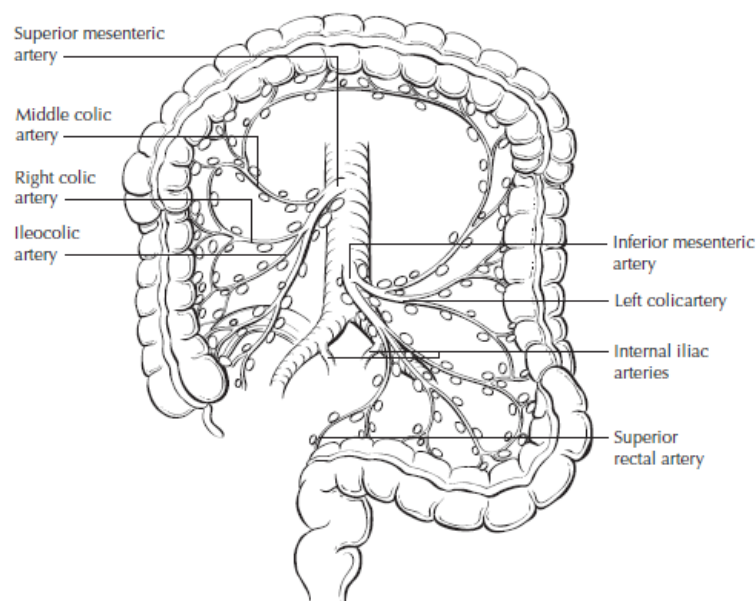


FIGURE 12.3. The regional lymph nodes of the colon and rectum.

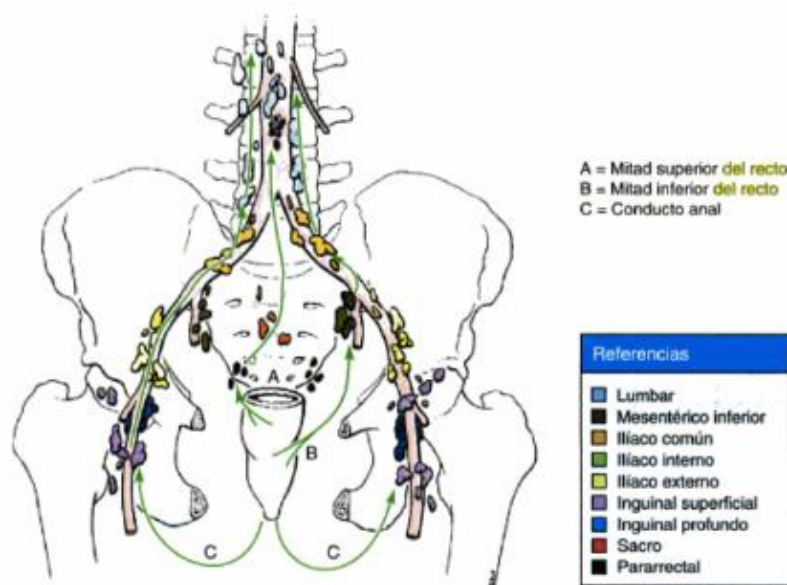


Figura 3.35. Drenaje linfático del recto y del conducto anal. Las flechas indican la dirección del flujo linfático hasta los ganglios linfáticos.

Figura 4. Drenaje linfático del recto. ⁵

En cuanto a su tamaño el recto tiene una longitud entre 12-15 cm que se extienden desde la unión recto-sigmoidea hasta el anillo ano-rectal. La parte más distal se transforma en canal anal al penetrar en el diafragma pélvico y mide aproximadamente 3-4 cm. Está rodeado por el esfínter anal externo e interno.

Los músculos que constituyen el diafragma pélvico son, por delante y lateralmente, los músculos elevadores del ano y, por detrás, los músculos coccígeos. El suelo pélvico queda cerrado por delante por los músculos obturadores y por detrás por los músculos piriformes y sacros.

El mesorrecto supone una barrera natural para el tumor y está constituido por tejido adiposo rodeado por la fascia del mismo nombre. El drenaje venoso y linfático del recto son muy similares, el tercio superior drena desde los las venas hemorroidales superiores hacia la vena mesentérica inferior, y los del tercio medio e inferior drenan a través de la vena hemorroidal media y la obturatriz hacia los vasos ilíacos internos ⁶.

Roels et cols. ⁷ definen cinco áreas anatómicas donde se producen más recidivas y/o más afectación ganglionar pélvica. Las zonas son las siguientes:

1. Área mesorrectal: desde el mesorrecto, en el origen de la arteria rectal superior, que comienza en S1, hasta la inserción del elevador del ano en la pared rectal. Esta zona comprende los ganglios del mesorrecto y de la arteria rectal superior.
2. Área de la pelvis posterior: espacio presacro. Delimitada por la fascia presacra por detrás y por la fascia mesorrectal por delante. Contiene los vasos sacros medios y laterales, los linfáticos de las cadenas presacras, las ramas anteriores de los nervios sacros y plexo hipogástrico inferior.
3. Área de la pelvis lateral: es la zona más lateral a la fascia mesorrectal, donde se encuentran los ganglios iliacos internos y los obturadores.
4. Área de la pelvis inferior: contiene el aparato esfinteriano con el espacio perianal y las fosas isquiorrectales.
5. Área de la pelvis anterior: que contiene todos los órganos pélvicos situados ventralmente a la zona mesorrectal (vagina, útero, vejiga, uretra, próstata y vesículas seminales).

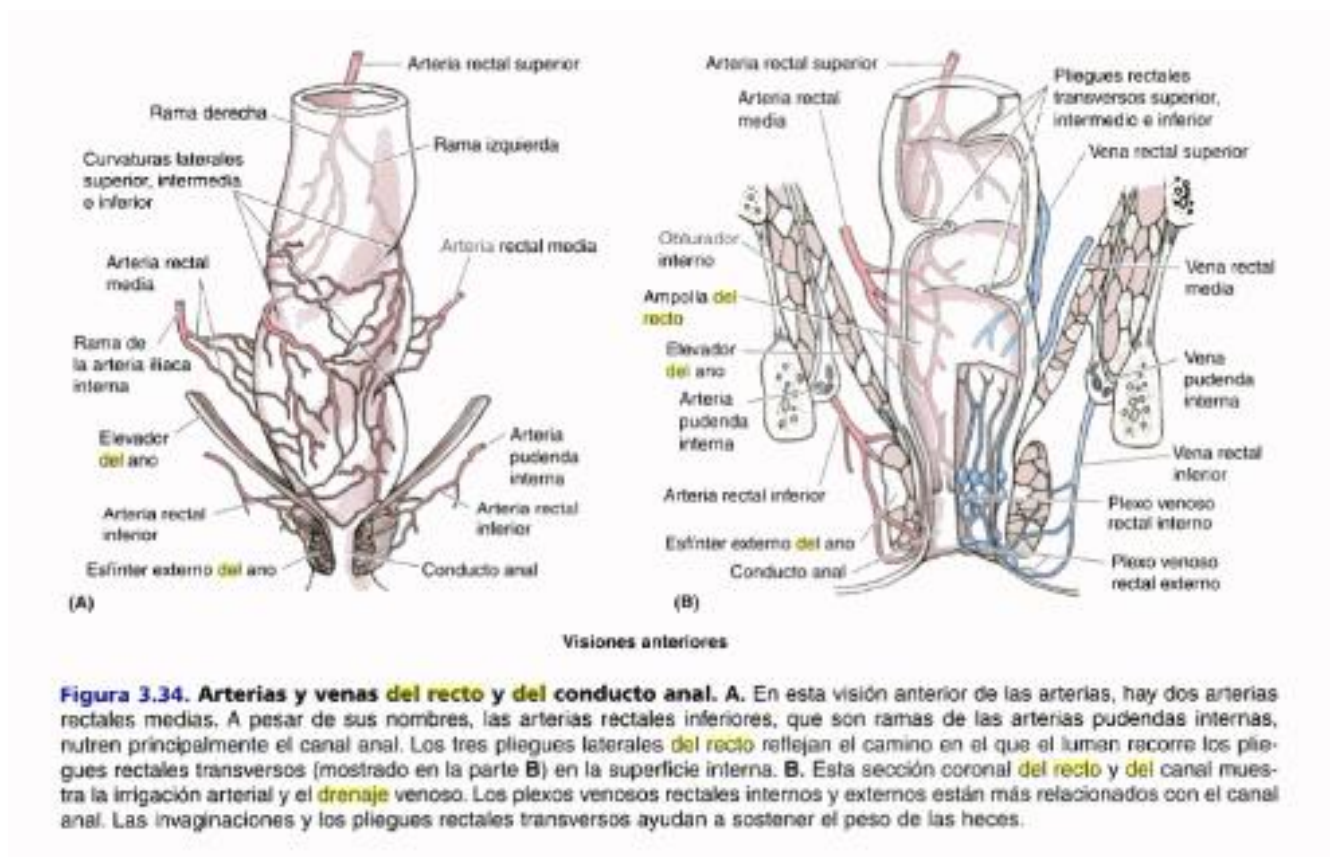


Figura 5. Irrigación del recto. ⁵

En cuanto a la tipología histológica, alrededor del 90% de los cánceres de recto se corresponden con adenocarcinomas (bien, moderada y pobremente diferenciados) aunque también pueden aparecer otros tipos histológicos menos frecuentes, como son carcinomas epidermoides, leiomiomas, tumores carcinoides, melanomas y linfomas. En este sentido, los adenocarcinomas moderadamente diferenciados suponen los tumores más frecuentes en el cáncer de recto ⁶.

Es importante conocer la distancia desde el borde más distal del tumor y el margen anal antes de tomar la actitud terapéutica más adecuada, ya que esto puede condicionar el tratamiento neoadyuvante y el tipo de cirugía. Además, esta distancia nos ayuda a clasificar estos tumores como: tumores de recto inferior (5 cm por encima del margen), de recto medio (5-10 cm por encima del margen) y, finalmente, tumores de recto superior (10-15 cm por encima del margen) ².

Además, la anatomía del recto presenta algunas características que determinan un comportamiento diferente de este tipo de tumores respecto a los que se desarrollan en el resto del colon.

2. INTRODUCCIÓN AL CÁNCER RECTAL

El cáncer colorrectal es la tercera patología más diagnosticada en Estados Unidos, la mayoría de estos tumores son esporádicos, de tal modo que sólo el 5% se asocian con síndromes hereditarios ².

Clínicamente se presenta bajo rectorragia franca, estreñimiento, diarrea, disminución del calibre de las heces y dolor.

Como ya se comentó anteriormente, anatómicamente el recto se extiende desde la parte superior del anillo anorrectal, distalmente a la musculatura puborrectal palpable en el examen digital. Históricamente, los tumores situados por debajo de la reflexión peritoneal han sido tratados como cánceres de recto, mientras que los tumores por encima de esta reflexión han sido tratados como cánceres de colon.

Los tumores rectales se encuentran en la región pélvica y los ensayos norteamericanos y europeos han utilizado un punto de corte de 12 o 16 cm por encima del margen anal para definirlos ².

La región pélvica es la estructura anatómicamente más inferior de la región abdominal. Dada su localización la pelvis es transmisora de las fuerzas y cargas necesarias para la sedestación, bipedestación y marcha dando además protección a los órganos que alberga.

Abarca el espacio que va desde las crestas iliacas hasta el periné y está dividida en pelvis mayor y menor. La pelvis mayor comienza en el espacio incluido entre las alas iliacas y las alas del sacro hasta la línea que se dibuja entre el promontorio y el pubis, mientras que la pelvis menor inicia en esta línea, terminando en el plano entre el cóccix y el borde inferior de la sínfisis del pubis.

El periné se encuentra en el extremo inferior de la pelvis y en él se localiza la desembocadura de los órganos pélvicos al exterior.

En su interior podemos encontrar las arterias iliacas comunes, externas, internas y sus ramas; los nervios femorales, obturadores y ciáticos y, por otro lado, contiene los segmentos distales del aparato digestivo y urinario (colon sigmoide y recto, los uréteres distales y la vejiga); junto con los genitales internos y externos.

En su porción más caudal se ubica el suelo pélvico y el periné, que se trata de una estructura muscular fundamental para las funciones excretoras, evacuadoras y sexuales del organismo.

El tratamiento de los tumores pélvicos ha evolucionado a lo largo del siglo XX y mientras, inicialmente, sólo se planteaba el tratamiento quirúrgico como tratamiento válido para tumores diagnosticados en un estadio temprano, con el desarrollo de la radioterapia y los fármacos quimioterápicos, se ha conseguido un aumento de la supervivencia de los pacientes con cáncer de recto en estadios iniciales.

El manejo de la enfermedad se ha visto muy influido por la introducción de técnicas de imagen como la tomografía axial computarizada (TAC), la resonancia magnética nuclear (RMN) y la tomografía por emisión de positrones (TEP), ya que estas son determinantes en el diagnóstico y planificación terapéutica.

El abordaje de los tumores colorrectales debe ser multidisciplinar con el fin de optimizar los resultados obtenidos en el tratamiento de estos pacientes. En este sentido, radioterapia y quimioterapia neoadyuvantes contribuyen a limitar la enfermedad local y a distancia, aumentando el número de tumores resecables y limitando los efectos mutilantes que suponía el tratamiento quirúrgico empleado con anterioridad en tumores de mayor tamaño.

Además, la adyuvancia con radioterapia y quimioterapia consigue disminuir la tasa de recidiva local y a distancia aumentando la supervivencia global tras el tratamiento (2).

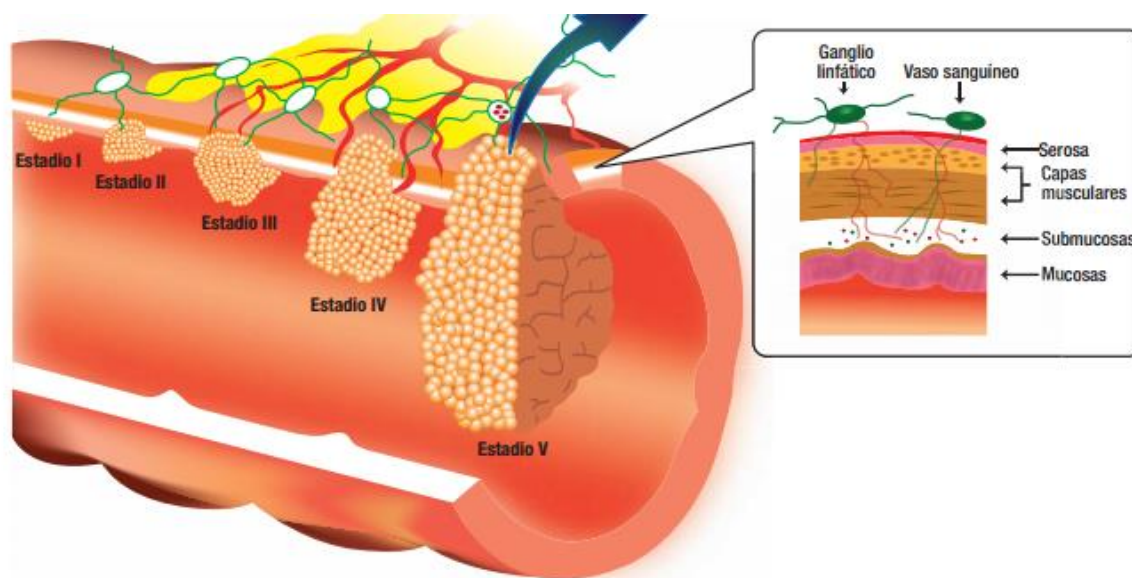


Figura 6. Estadiaje del cáncer de recto. ⁸

3. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer colorrectal es el cuarto tumor más común, con aproximadamente 800.000 nuevos casos diagnosticados al año en el mundo. Supone el 10% de todos los cánceres, de los cuales 2/3 son tumores colónicos y 1/3 se trata de tumores rectales ⁶.

En España la incidencia de cáncer colorrectal (CCR) se sitúa entre los países con tasas medias (250000 nuevos casos al año). Las regiones de baja incidencia de CCR están situadas en África y Asia, mientras que Norte América o Australia son regiones con alta incidencia ⁶.

Además, el CCR es el segundo más frecuente en ambos sexos después del cáncer de pulmón y de mama, siendo más frecuente en varones.

Este tipo de patología supone la segunda causa de muerte por cáncer en nuestro país y la etiología parece ser multifactorial, incluyendo tanto factores ambientales como genéticos. De esta forma, el 75% se trata de tumores esporádicos mientras que sólo entre el 15-20% presentan antecedentes familiares o personales de cáncer colorrectal o poliposis ⁶.

Algunos síndromes hereditarios (asociados o no a la formación de pólipos intestinales) que podrían estar relacionados con la aparición de CCR son:

- La poliposis adenomatosa familiar (1%) (Síndrome de Gardner, Turcot y Oldfield) y
- El síndrome de Lynch o carcinoma colorrectal hereditario no asociado a poliposis (4-7%).

Otros síndromes que también podrían estar asociados son el síndrome de Peutz Jegher y la poliposis juvenil (que presentan pólipos hamartomatosos en el intestino).

Sin embargo, el riesgo de padecer CCR parece tener un importante componente ambiental. Esta relación se ha observado en poblaciones inmigrantes encontrándose, por otro lado, una mayor incidencia en dietas ricas en grasas y pobres en fibra, aunque su etiología no está del todo clara.

Los antecedentes de CCR previo, los antecedentes en familiares de primer grado, enfermedades inflamatorias intestinales (especialmente colitis ulcerosa), el consumo de tabaco y alcohol, la obesidad y los antecedentes de adenomas también se asocian a una mayor incidencia de cáncer colorrectal.

Aquellos adenomas de gran tamaño (> 2 cm) con aspecto vellosa o con células displásicas son los más propensos a progresar a cáncer. Esta progresión de adenoma a

carcinoma se asocia con una acumulación de alteraciones genéticas, incluyendo la activación de oncogenes y la inactivación de genes supresores de tumores ⁶.

En cambio, una dieta rica en fibra parece ser un factor protector en cuanto a la aparición de estos tumores debido a que la fibra provoca la formación de heces más blandas y voluminosas que diluyen los carcinógenos y reducen el tiempo de tránsito colónico, proporcionando menos tiempo a las sustancias tóxicas para entrar en contacto con la mucosa rectal.

Además, se han encontrado otros factores protectores como el calcio, las vitaminas (A, D, E), el ácido fólico, los betacarotenos, la actividad física, el uso habitual de antiinflamatorios no esteroideos, la aspirina o la terapia hormonal sustitutiva.

De forma contraria, se ha observado un aumento de la incidencia con la edad (más del 90% se diagnostica en personas mayores de 50 años) con un pico de incidencia entre los 60-69 años.

Hay tres posibles vías que conducen al cáncer colorrectal: la inestabilidad cromosómica (CIN), la inestabilidad de microsatélites (MSI), y la isla CpG fenotipo metilador (CIMP) ⁶.

La inestabilidad cromosómica es la razón genética para la formación de, aproximadamente, el 50%- 70% de los cánceres colorrectales, y el mecanismo operativo de FAP (poliposis adenomatosa familiar) es, típicamente, junto con la mutación de KRAS, APC, y TP53, los genes que conducen, en última instancia, la pérdida de heterogenicidad de TP53 y la transformación maligna.

La inestabilidad de microsatélites se ha encontrado en más de 90% de los casos que llevan a la inactivación en la línea germinal de ADN y coinciden también en el 15% de los cánceres esporádicos.

Por último, el tercer tipo (CIMP) es un grupo heterogéneo y se relaciona con el 10- 30% de los tumores. Se asocia predominantemente con mutaciones de los genes KRAS pero a veces se asocia con mutaciones en los genes de BRAF. Este tipo parece ser el que se asocia a peor pronóstico y peor respuesta a la quimioterapia de los tres.

4. SCREENING Y DETECCIÓN TEMPRANA

La transformación de adenoma a carcinoma es un proceso que contempla varios años de duración. En este punto, las revisiones periódicas estarían dirigidas a prevenir las muertes por cáncer de recto a través de la detección y tratamiento precoz de las lesiones benignas o premalignas en una etapa curable ⁶.

En pacientes de riesgo medio el screening debería comenzar a partir de los 50 años, con la siguiente batería de pruebas:

- 1) Prueba de sangre oculta en heces (SOH) anualmente.
- 2) Sigmoidoscopia flexible cada 5 años.
- 3) Colonoscopia cada 10 años.
- 4) Enema con doble contraste de bario cada 5 años (si se encuentran pólipos la colonoscopia debería realizarse anualmente hasta que el paciente se encuentre libre de pólipos).

Cuando existen factores de riesgo (si hay un familiar de primer grado, antecedentes familiares de FAP o HNPCC o historia personal de pólipos adenomatosos, cáncer colorrectal o enfermedad inflamatoria intestinal) las exploraciones deberían comenzar antes (a los 40 años).

Actualmente hay dos test de screening que se encuentran en investigación que son la colonoscopia virtual y el test molecular de las heces ⁶.

La colonoscopia virtual utiliza la tecnología de realidad virtual de CT transversal o imágenes por resonancia magnética. El test molecular de las heces se basa en la detección molecular del ADN específico de la neoplasia en las células cancerosas exfoliadas.

5. INTRODUCCIÓN AL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RECTO

El tratamiento del cáncer de recto ha sufrido una importante evolución histórica desde el comienzo del mismo.

Inicialmente, dicho tratamiento consistía, en un abordaje exclusivo con cirugía. La intervención realizada en la época consistía en una resección abdominoperineal (RAP), que obligaba a la realización de colostomías permanentes con el subsiguiente impacto psico-social y en calidad de vida de estos pacientes.

No fue hasta finales de los años 80 cuando comienza a utilizarse el tratamiento con radioterapia de forma adyuvante. De esta forma, en 1990 este tratamiento con radioterapia era necesario en la mayoría de los pacientes después de la RAP, debido a la frecuente presencia de enfermedad localmente avanzada en el momento de la cirugía. La ventaja que aportaba este tipo de abordaje era prevenir la recidiva local y evitar el sobretratamiento de los pacientes de estadios más tempranos.

La Consensus Conference National Institutes of Health (NIH) concluyó, en 1990, que la radioquimioterapia debía ser el tratamiento adyuvante estándar en pacientes con estadio pT3 y/o enfermedad N1-2 ⁹.

Además, en esta misma época, en pacientes con tumores en estadio uT2N0 que rechazaban la realización de una RAP, comenzó a utilizarse el tratamiento con radioterapia externa de forma neoadyuvante. Esta radioterapia conseguía disminuir el tamaño del tumor obteniendo, así, unos mejores resultados en cuanto a preservación del esfínter anal y supervivencia global. De este modo, se planteó el tratamiento con radioterapia neoadyuvante como alternativa en el tratamiento del cáncer de recto para pacientes que rechazaban la colostomía permanente.

El problema principal de la implementación del tratamiento con radioterapia exclusiva neoadyuvante, era que muchos pacientes con estadio N+ preoperatorio presentaban downstaging importante, con respuestas completas, en el momento de la cirugía, pasando a ser N0. De esta forma, dichos pacientes no recibían tratamiento adyuvante con quimioterapia.

Y es, en esta década, cuando comienza a realizarse tratamiento con radioterapia y quimioterapia concomitantes de manera preoperatoria ya que, como confirmó el estudio alemán CAO/ARO/AIO-94, el tratamiento neoadyuvante presentaba menos toxicidad que el tratamiento adyuvante con radioterapia ¹⁰.

Es de esta forma como, a partir de los años 90, el tratamiento más empleado en el cáncer de recto consistía en radioterapia externa, con una dosis de 50.4 Gy con un fraccionamiento de 1.8 Gy por sesión, junto con quimioterapia concomitante ⁶.

B. RESULTADOS ESPERABLES.

Antes del desarrollo de nuestros resultados, se ha realizado una revisión bibliográfica de la literatura en la que intentamos evidenciar los mejores resultados obtenidos en el tratamiento de los pacientes con cáncer de recto.

Para ello se ha comenzado por el análisis de los factores pronósticos más importantes encontrados, así como, se han comparado las diferentes herramientas diagnósticas disponibles en la actualidad.

Posteriormente, se ha analizado las posibilidades terapéuticas comparando los distintos tratamientos y su evolución a lo largo de la historia más reciente.

DIAGNÓSTICO:

En el reporte publicado por Jessica Evans et al ¹¹ en 2011, el estadio del cáncer de recto está basado fundamentalmente en dos principios: la anatomía patológica y el grupo pronóstico. Ambos ofrecen una valoración en cuanto a riesgo de recurrencia local y recurrencia a distancia.

La evaluación de las características histopatológicas como son la profundidad, la afectación ganglionar, la extensión extravascular, el margen de resección circunferencial y la perforación peritoneal son los factores más relevantes para la estadificación pronostica y orientan al tratamiento prequirúrgico.

Estos autores sugieren que actualmente los resultados de la anatomía patológica siguen siendo los más relevantes, y analizan la influencia tanto de la extensión en profundidad como de la presencia de adenopatías, la invasión extravascular, el margen de resección circunferencial así como la perforación peritoneal y las distintas herramientas diagnósticas disponibles.

En su estudio intentan vislumbrar la correlación entre las pruebas de imagen tanto previas al tratamiento como de reevaluación, junto con los hallazgos patológicos, para intentar identificar la prueba o pruebas más precisas en este sentido.

La potencia de estas pruebas diagnósticas podría ayudar a distinguir los pacientes de alto riesgo orientando al tratamiento más adecuado. Por esta razón, identificar las técnicas de imagen más fiables, a la hora de distinguir dichos factores pronósticos, se ha convertido en uno de los principales campos de investigación.

Con el paso del tiempo se ha observado que la invasión en profundidad marca una diferencia pronostica importante. De manera que los pacientes afectados de tumores de recto con invasión extramural de más de 5 mm presentan una supervivencia cáncer específica significativamente menor frente a los pacientes con invasión extramural

inferior a 5mm (54 % vs 85% a los 5 años) ¹² . Esto hace pensar que la diferencia entre los estadios T2 y T3 puede ayudar a identificar los pacientes de alto riesgo.

Otro factor importante es la afectación ganglionar. Sin embargo, desde la implantación del tratamiento quirúrgico con TME (escisión transmesorrectal) los pacientes con estadio ganglionar N1 no se asocian a un aumento del riesgo de recidiva pélvica ¹¹.

Además, un estudio realizado por Duke's observó una relación importante entre la extensión en profundidad más allá de la capa muscular con el aumento del riesgo de afectación linfática, y esta extensión en profundidad fue además identificada como factor de riesgo independiente ¹³.

Por otro lado, la presencia de margen positivo se presentó, en el estudio realizado por Quirke et al ¹⁴ en 1986, como factor pronóstico independiente, en el que 12 de los 14 pacientes con margen positivo tuvieron recidiva local. Este hecho se confirmó más tarde tras la auditoría noruega ¹⁵ que estudia este factor en 686 pacientes que, además, lo identifica de forma independiente al estatus nodal.

La afectación de los márgenes se presenta como un factor de pobre pronóstico donde el 40% acabará con metástasis a distancia además del doble riesgo de muerte ^{15, 16, 17}. Es por esta razón, que identificar a los pacientes que previsiblemente presentarán márgenes positivos es importante para predecir la probabilidad de recurrencia pélvica y de este modo identificar los pacientes que se beneficiarán de tratamiento neoadyuvante.

En cuanto a la invasión extravascular Talbot ¹⁸ encontró en 1980 que la supervivencia a los 5 años, cuando esta estaba presente, era del 33%, otros estudios lo han demostrado como factor independiente de pobre pronóstico en cuanto a supervivencia y metástasis locales y a distancia ¹⁹, incluso tras TME.

Por último la invasión peritoneal tiene muchas implicaciones pronosticas, Shepherd et al ²⁰ observaron que el 26% de su población tenía afectación peritoneal y que esta incidencia era mayor en mujeres con cáncer de recto superior, lo cual se asoció a fallo pélvico. Destacar que este hecho se torna importante en cuanto a que en muchos centros no se administra tratamiento prequirúrgico cuando el tumor afecta por encima de la reflexión peritoneal.

Una vez identificados los factores que asocian peor pronóstico, se analiza la precisión de las diversas técnicas de imagen tanto en el diagnóstico como en el examen post-tratamiento, teniendo en cuenta la reproductividad, costo-efectividad y disponibilidad de las mismas.

DIAGNÓSTICO INICIAL:

- **ECOGRAFÍA:** Es la técnica más barata y disponible, presentando una precisión del 90% en el diagnóstico del cáncer de recto, excluyendo tumores fijos, de recto superior, masas Bulky o tumores estenosantes. De hecho, se ha visto que en tumores T1 y T2 ²¹ la sensibilidad y especificidad de la misma es del 94% y del 86% respectivamente.
Las limitaciones son importantes a la hora de identificar adenopatías menores de 5 mm, además de que no puede identificar el peritoneo ni el mesorrecto ni diferenciar los casos de invasión vascular.
- **TAC:** Se trata de una buena técnica para el diagnóstico inicial del cáncer de recto, así como de las metástasis a distancia, siendo una prueba relativamente barata. Por otro lado, presenta grandes limitaciones a la hora de detectar lesiones pequeñas, adenopatías menores al centímetro, así como predecir la afectación del margen circunferencial, invasión vascular.
- **RMN:** se considera la prueba de primera elección en la estadificación del tumor primario. El estudio de Brown et al ²² ha observado un 94% de correspondencia entre los resultados de la RMN y los resultados tras la cirugía. Además de presentar un 85% en la identificación de las adenopatías. Por otro lado, la RMN reconoce la invasión extravascular y las metástasis a distancia. En cuanto a la invasión peritoneal esta técnica sólo sería capaz de demostrarla cuando se trata de una afectación macroscópica ²³. El estudio MERCURY vio que la prueba tiene una especificidad del 92% en cuanto a la detección de la presencia de afectación CRM.
- **PET-TAC:** se considera una prueba idónea para la detección tumoral local y las metástasis a distancia, siendo poco precisa en la detección de afectación ganglionar, así como limitaciones en la estadificación.

Es por estas razones por las que se considera que las pruebas más fiables para la estadificación tumoral son actualmente la ecografía transrectal y la RMN.

La estadificación inicial de nuestros pacientes se realizó por medio de la ecografía transrectal y la resonancia magnética.

EVALUACIÓN DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO:

La valoración de respuesta al tratamiento es un pilar importante en el cáncer de recto, ya que la disminución de estadio se asocia mejor pronóstico tanto en el caso de respuestas completas como en el caso de respuestas parciales. Siendo particularmente importante en pacientes con tumores de recto bajo donde la intervención recomendada es la resección abdominoperineal.

De esta forma se podría plantear, en algunos casos, la monitorización con imágenes seriadas, la exploración física y los valores del CEA. Sobre todo en pacientes que rechazan el estoma o que presentan riesgo quirúrgico elevado.

En este sentido, las pruebas de imagen postratamiento suponen una herramienta importante debido a que, según la respuesta tumoral, se podrían plantear actitudes más conservadoras.

La forma de evaluar la respuesta se apoya en los criterios RECIST que determinan la disminución del tamaño en más del 30% en su diámetro mayor ²⁴. Sin embargo, este abordaje resulta arbitrario, ya que no tendría en cuenta cuando se trata de masas no tumorales. Además también influyen otros factores como son la invasión extramural, el estatus ganglionar, la invasión extravascular y la afectación peritoneal presentes previas al tratamiento neoadyuvante.

En este sentido se analizan los resultados de las distintas herramientas de imagen a la hora de reevaluación previa a cirugía.

- **ECOGRAFÍA:** se ha visto que no estaría recomendada como prueba de reevaluación, ya que no puede diferenciar entre la fibrosis inducida por el tratamiento y la presencia de tumor, así como las limitaciones propias de esta técnica de imagen que se encuentran también cuando se utiliza como herramienta en el diagnóstico. El estudio de Rau et al ²⁵ pone de manifiesto estas limitaciones, localizando un 29% de respondedores frente a un 81% de no respondedores, cuando los datos reales con una $p < 0.001$ demostraron ser de 71% de respondedores frente un 18% de no respondedores.
- **TAC:** los resultados obtenidos tampoco serían concluyentes a la hora de evaluar la respuesta patológica de los tumores de recto ²⁶.
- **RMN:** su papel no parece muy claro ya que parece ser que no podría distinguir de forma inequívoca entre fibrosis y tumor ²⁷, aspecto que no ocurre con las adenopatías, que ha mostrado un 87% de correlación ^{28, 29}. En cuanto a la RMN con difusión se ha visto que valores de difusión más bajos se asocian con mayor

respuesta, pero no se ha podido demostrar dicha diferencia tras 2 semanas de tratamiento ¹¹.

- **PET:** el SUV pretratamiento no predijo la respuesta tumoral, según Capirci ³⁰ et al, pero si encuentra una relación con el grado de regresión cuando se compara el SUV pre con el SUV post. Por lo tanto, parece ser que sí podría ayudar a diferenciar entre los respondedores y los no respondedores.

Las pruebas de imagen post-neoadyuvancia deberían recomendarse para verificar la correlación entre las imágenes obtenidas y los resultados patológicos tras la cirugía. De esta forma existen en la actualidad algunos estudios que intentan identificar los pacientes en los que se podría evitar la cirugía. En nuestro caso, todos nuestros pacientes fueron operados tras la realización del tratamiento neoadyuvante.

TÉCNICAS DE TRATAMIENTO EN CANCER DE RECTO

En la actualidad debe considerarse la cirugía como único tratamiento curativo para el cáncer de recto, aunque la radioterapia y la radio-quimioterapia, tanto neoadyuvante como adyuvante, juegan un papel fundamental en el cáncer de recto localmente avanzado.

En el artículo publicado por Eliza A. Haekes et al ³¹ se acepta que la escisión total del mesorrecto (TME) tras radioterapia externa hipofraccionada de corta duración o tras radioquimioterapia han reducido las tasas de recidiva local desde un 25- 40% a menos de un 10%. Pero el aumento de los efectos secundarios sin aumento de la supervivencia ha hecho que se reserve el tratamiento neo y adyuvante a los pacientes con tumores en estadio T3-T4, N0-N2.

Según la última guía de la NCCN (versión 1.2016), el tratamiento más apropiado en los estadios tempranos (T1 N0) es la resección transanal, en los casos en los que sea posible y la resección transabdominal en los estadios T1-2 N0.

Para estadios más avanzados II-IIIc (por T3N0 o cualquier T N1-2 o T4) el tratamiento recomendado es la radioterapia junto con quimioterapia neoadyuvante o la quimioterapia neoadyuvante si no fuera posible realizar la concomitancia, seguida de cirugía y posterior radioterapia y quimioterapia adyuvante ³².

Debido a esto, el tratamiento neoadyuvante ayuda a la disminución del estadio, que mejora tanto el control local, como a la preservación del esfínter anal en los tumores de localización baja ⁶.

1. TRATAMIENTO QUIRURGICO

En el tratamiento del cáncer de recto se identifican 3 objetivos principales ³³:

1. Maximizar el beneficio de supervivencia.
2. Disminuir la recurrencia de la enfermedad.
3. Preservar la función intestinal pre- quirúrgica y su calidad de vida.

En el abordaje quirúrgico encontramos distintos tipos de intervención dependiendo del estadio y la localización del tumor:

1. ESCISIÓN LOCAL.
 - a. Resección transanal (TAE) convencional.

Las características necesarias para la realización de una resección transanal son:

- Lesión de <4 cm de diámetro.
- Debajo de la válvula rectal media o dentro de los 8 centímetros de la línea dentada.
- Afectación de <40% de la circunferencia.

Este tipo de intervención tiene como objetivo la resección completa del tumor junto con la pared del intestino. Antes de la resección se marcan los márgenes y la longitud de tejido sano debe ser ≥ 1 cm.

Para asegurarse de que la escisión es completa hay que visualizar la grasa mesorrectal.

Esta técnica no tiene como objetivo la linfadenectomía, aunque ocasionalmente se pueden encontrar ganglios si durante la intervención se ha llegado al mesorrecto.

En tumores muy distales puede precisar la escisión del esfínter interno conllevando consecuencias funcionales importantes.

- b. Microcirugía endoscópica transanal (MET).

El rectoscopio mide entre 12 y 20 cm de longitud, por lo que esta intervención puede llegar hasta tumores que se encuentran a 18 cm del margen anal. Este tipo de intervención se realiza cuando TAE no se puede realizar.

Aunque se piensa que puede tener mejores resultados oncológicos se debe usar con precaución debido al riesgo de perforación. Y podría no tratarse de la intervención más adecuada para las lesiones que se encuentran a < 4cm del margen anal.

2. RESECCIÓN ESTÁNDAR.

A diferencia de la escisión local, la resección estándar si realiza linfadenectomía y resección de los órganos pélvicos afectados. Dependiendo de la distancia del tumor al margen anal los procedimientos son:

- Resección anterior baja (LAR).
- Anastomosis coloanal.
- Resección abdominoperineal (APR).

3. ESCISIÓN TRANSMESORRECTAL.

Finalmente, la escisión total transmesorrectal (TME) implica la disección del plano avascular entre la cubierta visceral del mesorrecto y la fascia parietal de la pelvis³³. Esto consigue mejores resultados oncológicos, aunque añade complicaciones como la disfunción sexual y vesical por afectación de los nervios pélvicos.

Como se ha mencionado previamente, la escisión local no realiza linfadenectomía, lo que podría incurrir en un número importante de pacientes infraestadiados y, como consecuencia, infratratados. Aunque se ha visto que la afectación ganglionar en tumores en estadios T1 oscila entre el 10-13% y entre 17-22% en estadios T2³³.

Además, la selección que dirige a los pacientes hacia un tipo de tratamiento quirúrgico u otro depende del estadio clínico apoyado en técnicas de imagen, con las limitaciones propias ya expuestas en apartados anteriores.

Aunque actualmente no existen estudios de recurrencia después de la escisión local, se ha visto que es rara la extensión del tumor en la pared distal del borde palpable del tumor. Por lo que se considera que tanto TAE como MET podrían ser suficientes en el tratamiento de los estadios tumorales más tempranos.

Incluso aunque cuando se produzca una recidiva pélvica después de una resección local, la cirugía de rescate suele implicar una resección amplia con implicaciones multiviscerales pélvicas y morbilidad del 34%, las tasas de resección completa oscilan entre el 79-94%, y la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años está entre el 53-59% después del rescate. Mientras que si es durante la escisión local cuando se observa que se trata de un estadio T3 y se hace una cirugía radical de manera inmediata, no existen diferencias a largo plazo.

Hay pocos estudios con nivel III de evidencia que comparen la resección estándar con la escisión local en tumores estadio T1.

Los resultados encontrados parecen indicar que la TAE tiene menos control local y supervivencia libre de recurrencia a los 5 años que la resección estándar, sobre todo

cuando se encuentra invasión linfovascular, venosa o cuando se tratan de tumores pobremente diferenciados.

Se cree que cuando se realiza TEMS tiene mejores resultados que la realización de TAE, pero este resultado no fue significativo ($p\ 0.47$) y no se comparó con la resección estándar.

En este sentido hay varias series que encuentran diferencia en cuanto a recidiva local en pacientes tratados con TEMS y LAR. Esto indica que es necesario una buena selección de los pacientes.

En estadios T2 el riesgo de metástasis ganglionares hace que no se utilice la escisión local de forma frecuente, ya que hay aumento del fallo local y compromiso de la supervivencia global ³³.

Los resultados encontrados sugieren que para estadios T2 la resección estándar presenta resultados mejores que TAE, tanto en fallo local como en supervivencia global.

La estrategia empleada para la mejora de los resultados ha sido el empleo del tratamiento adyuvante, tanto con radioterapia externa como con radioquimioterapia, pero este tratamiento aumenta los efectos adversos.

2. INTRODUCCIÓN A LA IRRADIACIÓN

El rol de la radioterapia en estadios T3N0 no estaría del todo resuelto ³⁴ debido a los fallos que presentaba la cirugía realizada en los años 70 y 80. Con el uso generalizado de la TME se mostró un menor número de recurrencias locales lo que hizo que el tratamiento con radioterapia tanto neo como adyuvante cuestionara ³⁵, de esta forma, se promovieron estudios para evaluar el beneficio del tratamiento neo y adyuvante.

En este sentido hay tres estudios:

El realizado por Dutch Colorectal Cancer Group que evaluó el beneficio de la radioterapia neoadyuvante de curso corto versus la radioterapia adyuvante. Se observó que el tratamiento neoadyuvante presentaba reducción de la tasa de recurrencia local, 5.6% versus 10.9%, en comparación con la cirugía sola (p 0.001), sin afectar a la supervivencia ³⁶.

Por otro lado, The German Rectal Study Group observó que el tratamiento neoadyuvante con radioquimioterapia presentaba menor tasa de recidiva local y menos toxicidad, además de un 30% de disminución de estadio y mejor tasa de supervivencia libre de enfermedad ³⁷.

Finalmente, el NASBP confirmó la superioridad del tratamiento con radioquimioterapia neoadyuvante (50.4 Gy) seguido de TME a las 4-8 semanas y tratamiento con 5-FU de forma adyuvante durante 4-6 meses ³⁸.

La limitación de dichos estudios radica en el análisis por subgrupos, debido a que se trataba de un grupo heterogéneo de pacientes y por un espacio de tiempo dilatado. Esta dificultad se hace más evidente sobre todo en pacientes con estadio T3N0, ya que presentan mejor pronóstico que pacientes T4 o N+. Además, el 18% de los pacientes del estudio alemán que fueron seleccionados para recibir quimioterapia adyuvante en lugar del tratamiento neoadyuvante presentaron ausencia de afectación ganglionar. Por lo que, en estos casos, se estaría sobre-tratando.

- **Evidencia de la radioterapia selectiva.**

Antes de la estandarización del tratamiento quirúrgico con TME, el tratamiento con radioterapia, quimioterapia o ambos tanto de forma neoadyuvante como adyuvante era indicado para todos los pacientes con estadios T3/4 o N+. Pero, como ya hemos apuntado anteriormente, tras la implementación de la TME hay varios estudios retrospectivos que demostraron bajas tasas de recidiva local (2.8-9%) y supervivencia global del 75-87% a los 5 años, por lo que se planteaban la opción de obviar el

tratamiento con radioterapia de forma adyuvante, intentando identificar los subgrupos de bajo riesgo ³⁴.

La invasión de la grasa perirrectal se identificó como factor de mal pronóstico y se tomó como referencia para indicar terapia pre o postquirúrgica. De hecho existe un análisis univariante observó que la invasión perirrectal de ≥ 2 mm, la afectación vascular y los tumores pobremente diferenciados tenían peor control local, libre de metástasis y supervivencia libre de recurrencia ³⁴.

El análisis multivariante observó que, aunque todos los factores eran predictivos de metástasis a distancia, sólo la invasión extensa en grasa perirrectal era predictivo para el control local de la enfermedad. Además, este factor de pobre pronóstico desaparecería con la realización de la TME. De esta forma, que en esta época se plantea el hecho de poder evitar el tratamiento adyuvante en los pacientes con estadio T3N0 ³⁴.

Los resultados de los estudios previamente citados sugieren que la radioterapia podría no estar indicada para los estadios T3N0, sobre todo en ausencia de factores de mal pronóstico. Pero se tratan todos de estudios retrospectivos, por lo que los sesgos podrían ser importantes.

- **Evidencia que apoya el tratamiento neoadyuvante con radioterapia.**

A pesar de las diversas prácticas de tratamiento que se han llevado a cabo en el cáncer de recto a lo largo de los años, el patrón dominante de recidiva local después de la cirugía y su impacto devastador han llevado la radioterapia neoadyuvante a convertirse el tratamiento estándar ³¹. Además se ha observado que el tratamiento neoadyuvante mejora el número de downstaging, cirugía con preservación del esfínter y número de resecciones completas en comparación con el tratamiento adyuvante.

Un ensayo aleatorizado fase III ensayo comparó radioquimioterapia (CRT) preoperatoria con la postoperatoria y demostró una reducción en la recaída local tras el tratamiento neoadyuvante (5-años recaída local 6% vs 13%, P 0,006), con una toxicidad aguda grado 3-4 en el 27% de los pacientes preoperatorios en comparación con el 40% en el grupo postoperatorio (P 0,001) ³¹.

Más tarde, un estudio noruego evaluó el tratamiento del cáncer de recto con TME sin radioterapia neoadyuvante y se observó que la afectación circunferencial y la afectación ganglionar fueron factores predictores independientes de recidiva local, metástasis y mortalidad global. De esta forma, introdujeron el tratamiento con radioquimioterapia a todos los pacientes que padecían tumores a menos de 3 mm de la fascia mesorrectal visto por resonancia magnética ³⁹.

En cuanto a la evidencia del tratamiento con radioterapia neoadyuvante como rutina en pacientes con estadios T3N0, el primer y único ensayo controlado aleatorizado multiinstitucional que intenta abordar esta cuestión es el MRC CR07/NCIC-CTG CO16 ⁴⁰.

Este ensayo se llevó a cabo en 1350 pacientes con adenocarcinoma de recto clínicamente operable, a < 15 cm del margen anal, se randomizaron a recibir un curso corto de radioterapia neoadyuvante (25 Gy/ 5Gy fracción) versus radioquimioterapia adyuvante selectiva (45 Gy/25 fracciones + 5-FU) en pacientes que tuvieron margen positivo tras la intervención. Si presentaban margen negativo recibieron quimioterapia adyuvante según los principios del centro.

El 88% de los pacientes randomizados a recibir radioterapia adyuvante selectiva presentaron márgenes negativos y sólo un 12% presentó margen positivo. Con una media de seguimiento de 4 años, la supervivencia libre de recurrencia mejoró del 17% al 5% en el grupo de pacientes que había recibido radioterapia neoadyuvante en comparación con los pacientes que recibieron radioterapia adyuvante selectiva ($p<0.001$) ⁴⁰.

La radioterapia neoadyuvante proporcionaba una disminución del riesgo relativo de recidiva local del 61% y disminución del riesgo absoluto a los 3 años del 6.2%.

Además, mostró una mejora relativa de supervivencia libre de enfermedad del 24% y mejora absoluta a los 3 años del 6% sin diferencia de supervivencia global. No se observó una interacción significativa entre el efecto del tratamiento y el margen circunferencial, la localización del tumor o el TNM, sugiriendo un beneficio en todos los subgrupos de pacientes ⁴⁰.

Quirke et al ⁴¹ realizaron un análisis secundario de este ensayo determinando el efecto de la afectación del margen y el plano quirúrgico alcanzado en la recidiva local (el plano quirúrgico alcanzado fue clasificado como mesorrecto (bueno), intramesorrectal (intermedio) y muscular propia (pobre)).

El análisis univariante demostró que ambos se asociaban a recidiva local, sin embargo, el análisis multivariante sólo observó que el plano quirúrgico, el estadio T y N, el brazo de tratamiento y los tumores que afectan el cuadrante anterior se asociaban de forma independiente y significativa a esta recidiva.

El beneficio de la radioterapia neoadyuvante se vio en todos los subgrupos, disminuyendo la recidiva local en un 50%. Además, los pacientes tratados con radioterapia preoperatoria en los que se alcanzó el mesorrecto la recidiva local a los 3 años se reducía al 1%.

Estos autores concluyen que la radioterapia preoperatoria y el plano quirúrgico alcanzado pueden tener efectos aditivos, hecho que debe considerarse en todos los subgrupos de pacientes.

Los resultados sugieren que, independientemente del margen circunferencial y del plano quirúrgico, la radioterapia neoadyuvante mejora el control local y la supervivencia libre de enfermedad en comparación con la radioquimioterapia adyuvante.

A pesar de las limitaciones que presenta, este es el único estudio prospectivo que evalúa el rol de la radioterapia neoadyuvante.

Existe una discusión sobre el número de pacientes infra o supraestadificados y, por lo tanto infra o supratratados debido a las limitaciones diagnósticas que previamente analizamos.

Guillem ⁴² revisó 188 pacientes con estadio cT3N0 diagnosticados por ecotransrectal y RMN. Todos fueron tratados con 45 Gy→ 50.4 Gy junto con 5-FU concomitante seguido de cirugía a las 4-8 semanas.

El 22% presentó afectación ganglionar a nivel del mesorrecto en el momento de la cirugía, por lo que se observó un importante número de pacientes que habían sido infraestadificados.

Lombardi et al ⁴³ realizaron un estudio similar que concluyó que, a pesar de las técnicas modernas el 28% de los tumores cT3N0 fueron pN+ tras la cirugía, lo que demostraba que el infraestadiaje podía variar del 20 al 40%.

Por otro lado, los pacientes que no recibieron radioquimioterapia neoadyuvante deberían recibirla de forma adyuvante, lo cual no sería deseable ya que se ha observado que se asocia a un aumento de la toxicidad aguda, un peor control local y una peor supervivencia libre de enfermedad.

Por esta razón, se considera recomendable el tratamiento con radioquimioterapia neoadyuvante a pesar de tratarse de pacientes en estadios cT3N0.

- **Técnicas de radioterapia.**

Antes de comenzar el tratamiento se debe describir la extensión del tumor, la afectación en profundidad, así como, la distancia al esfínter anal.

Para ello, se recomienda la evaluación por medio tanto de la resonancia magnética como de la ecografía trans-rectal, así como la colocación de marcas radiopacas en la parte superior e inferior del tumor por parte del servicio de endoscopia (si esto fuera posible)

⁴⁴.

Es necesaria la correcta inmovilización del paciente, debido a que uno de los principales objetivos durante el tratamiento es reducir al máximo la dosis que reciben los órganos sanos adyacentes y, de esta forma, toxicidad. Esto permite aumentar la dosis que recibirá el tumor. Por otro lado, cabe remarcar que la postura en la que se debe inmovilizar al paciente ha de ser lo más reproducible posible de manera cotidiana durante la total duración del tratamiento.

Uno de los principales objetivos a la hora de preparar el tratamiento con radioterapia consiste en intentar evitar los errores sistemáticos producidos por el movimiento y a las variaciones de tamaño de los órganos que se van a encontrar dentro de nuestro campo de tratamiento.

Para ello, la colocación del paciente previo a la realización del TAC de planificación, así como para los sucesivos días de tratamiento, se puede hacer tanto en decúbito prono como en decúbito supino.

Generalmente, se prefiere la colocación del paciente en decúbito prono con el sistema de inmovilización belly board cuando la técnica radioterápica es 3D, como es el caso que nos atañe. Este sistema tiene como finalidad ayudar a que el intestino delgado se sitúe fuera de la pelvis disminuyendo la dosis total que recibe este durante el tratamiento ⁴⁴.



Figura 7. Sistema de inmovilización belly board ⁴⁴

El estudio se deberá realizar con la vejiga llena (40 cc de contraste y 60 cc de suero fisiológico) ⁴⁵.

Para la colocación del paciente según las coordenadas establecidas es necesario la colocación de marcas radiopacas durante la realización del TAC de planificación, con la posterior realización de tatuajes en las zonas preestablecidas según protocolo.

Es recomendable, siempre que sea posible, la realización del estudio con contraste intravenoso para mejor visualización de los vasos sanguíneos y contraste oral para delimitar las asas intestinales.

Se colocará una marca metálica sobre esfínter anal en caso de resección anterior baja (RAB) y en la cicatriz de la amputación abdominoperineal (AAP) si se ha realizado este tipo de cirugía. Ya que en este último caso es necesaria la colocación de un bolus en toda la cicatriz.

El grosor de los cortes de TAC debe ser de máximo 5 mm de espesor y siempre se realizará topograma antero-posterior y lateral. Los límites del estudio a nivel superior es el límite superior del cuerpo vertebral de L2 y a nivel inferior 5 cm por debajo de extremo distal de marca radioopaca (esfínter anal o cicatriz de AAP).

Los días previos debe realizarse la preparación del intestino para intentar que albergue la menor cantidad de residuos. Así como es necesario explicar las recomendaciones dietéticas necesarias durante el tratamiento para conseguir las condiciones más reproducibles durante el tratamiento. Del mismo modo se debe realizar una hidratación previa a la realización del TAC y del tratamiento para conseguir una vejiga lo más distendida posible.

- **Volúmenes blancos.**

Los volúmenes blancos se corresponden con los órganos de riesgo que se encuentran próximos a la zona de tratamiento, que deberán recibir la menor dosis de radiación posible, así como, a las áreas ganglionares y el tumor que recibirán la dosis máxima necesaria.

- **GTV.**

Se corresponde con el tumor macroscópico, así como las posibles adenopatías consideradas como patológicas (generalmente mayores de 1 cm).

Preferiblemente el contorno se debe ayudar tanto del TAC como de la RMN, a ser posible, ya que dependiendo de la técnica de imagen el tamaño puede variar ⁴⁴. Es importante contar con los movimientos de los órganos abdominales, ya que este movimiento hace que los órganos de riesgo puedan variar de localización y tamaño durante el tratamiento.

Actualmente se cuenta con técnicas de imagen funcional, como es el PET, que ayuda de una forma muy importante a la delimitación del volumen ⁴⁵.

- **CTV.**

Comprende la enfermedad subclínica, ya que se ha visto afectación del 40% del tejido linfograsso, en los pacientes con enfermedad T3 ⁴⁵. Así como es muy frecuente la afectación ganglionar.

Se hace diferencia entre el CTV1 y el CTV2:

- **CTV1:** Incluye el tejido mesorrectal, la pared pélvica (con especial atención al área presacra), así como a las cadenas ganglionares de drenaje rectal: cadenas distales de vasos ilíacos comunes, ilíacas internas, presacras, obturadoras y perirrectales (incluir ilíacas externas cuando hay infiltración de estructuras pélvicas) ⁴⁵. Incluir 2-3 cm por encima y por debajo de la enfermedad macroscópica.

El margen que hay que dejar alrededor de las cadenas ganglionares varía desde 5 hasta 20 mm según los diferentes estudios (con una media de 7 mm).

- **CTV2:** comprende el tumor rectal y el mesorrecto con un margen de 2-3 cm craneocaudal.

- **PTV.**

Se trata de un concepto geométrico que se utiliza para la planificación del tratamiento y se genera a partir del CTV. Esto se debe a las variaciones de los órganos por los movimientos fisiológicos y los problemas de reproductibilidad del tratamiento.

- **PTV1:** Incluye el CTV1, que recibirá una dosis de 45 Gy con un fraccionamiento de 1,8 Gy por sesión.
- **PTV2:** Incluye el CTV2, recibirá un boost de 50.4 Gy con un fraccionamiento de 1,8 Gy por sesión.

- **ÓRGANOS DE RIESGO:**

- Intestino delgado: Estrictamente este es el único órgano de riesgo, teniendo en cuenta que el resto son capaces de tolerar dosis de radiación superiores a las administradas en el tratamiento de cáncer de recto ⁴⁵. Myerson y Dryzmala (11) aconsejan la localización del intestino grueso en primer lugar, ya que el intestino delgado es un órgano de gran tamaño y muy móvil. Algunas publicaciones recomiendan únicamente el contorno del intestino delgado 2-3 cm por encima del límite craneal del PTV ⁴⁶.

El límite de tolerancia debería ser menos de 40 Gy a 150 cm³ de intestino delgado (V40<150 cm³) ⁴⁵.

- Vejiga: Como hemos dicho anteriormente la vejiga no podría considerarse órgano de riesgo de forma puramente dicha, ya que la tolerancia que muestra este órgano es mucho mayor a la dosis que se emplea en el cáncer de recto.
- Cabezas femorales: La dosis de tolerancia también es superior a la prescrita, pero son un órgano de riesgo a tener en cuenta a la hora de la delimitación de volúmenes. Es importante incluir en la delimitación del volumen hasta el cuello femoral, ya que aquí se encuentra la entrada de los vasos aferentes, cuya lesión podría propiciar la necrosis avascular de la cabeza femoral ⁴⁵.

2.1 RADIOTERAPIA EXTERNA/IMRT (RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA)

El avance de las técnicas en radioterapia ha permitido mejoras en cuanto a la cobertura óptima del tumor, así como la minimización de la dosis de radiación en los tejidos circundantes. Obteniendo, de esta forma, mejores resultados.

El tratamiento con radioterapia externa convencional hace que a los órganos de riesgo próximos al campo de tratamiento, como son el intestino delgado, el periné y los genitales externos, lleguen importantes dosis de radiación. Esto produce, consecuentemente, alta toxicidad tanto aguda como tardía.

La implementación del tratamiento con IMRT permite minimizar estas dosis a los órganos de riesgo, pudiendo, de esta forma, aumentar la dosis al tejido tumoral, así como, a las zonas circundantes donde podría haber enfermedad microscópica.

Ya que los efectos tóxicos agudos del tratamiento pueden llevar, incluso, a la interrupción del mismo en los casos más severos, la mejora en las técnicas de tratamiento y el uso de la IMRT abre un horizonte prometedor en el tratamiento del cáncer de recto ⁴⁷.

El estudio realizado por Henry Mok et al ⁴⁷ intenta dilucidar el papel de la IMRT en el tratamiento del cáncer de recto. Los órganos de riesgo delimitados fueron los mismos para el tratamiento planificado con 3D y para los del tratamiento con IMRT. El margen dado como PTV, en este caso, se disminuyó a 7 mm.

De dicho ensayo se puede extraer la conclusión de que para el tratamiento del carcinoma rectal la IMRT, en comparación con 3DCRT, ha mostrado mejor resultado en la cobertura, homogeneidad y conformidad en el volumen tumoral, reduciendo la dosis en los órganos de riesgo.

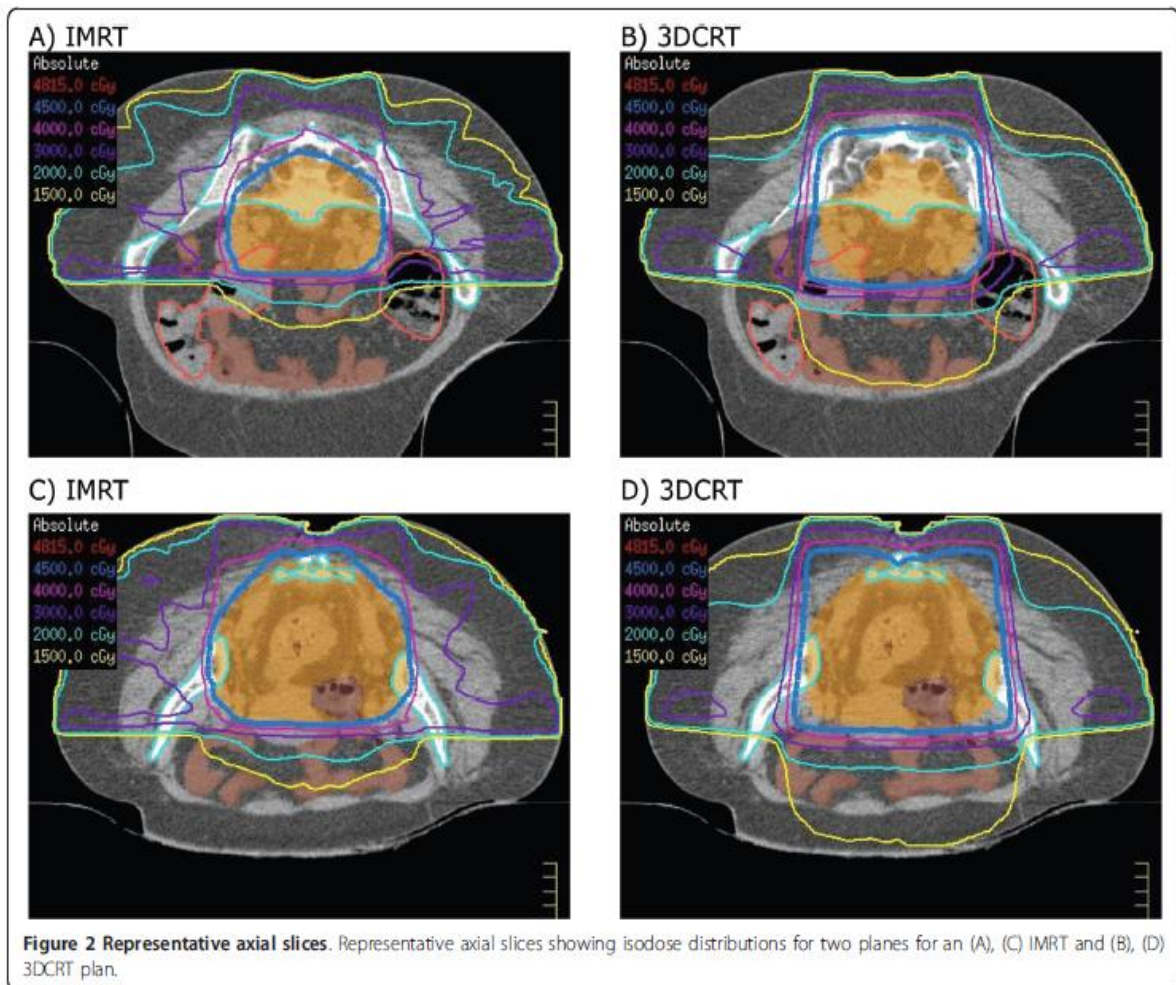


Figura 8. Comparación de dosimetría realizada con IMRT y 3DRT. ¡Error! arcador no definido.

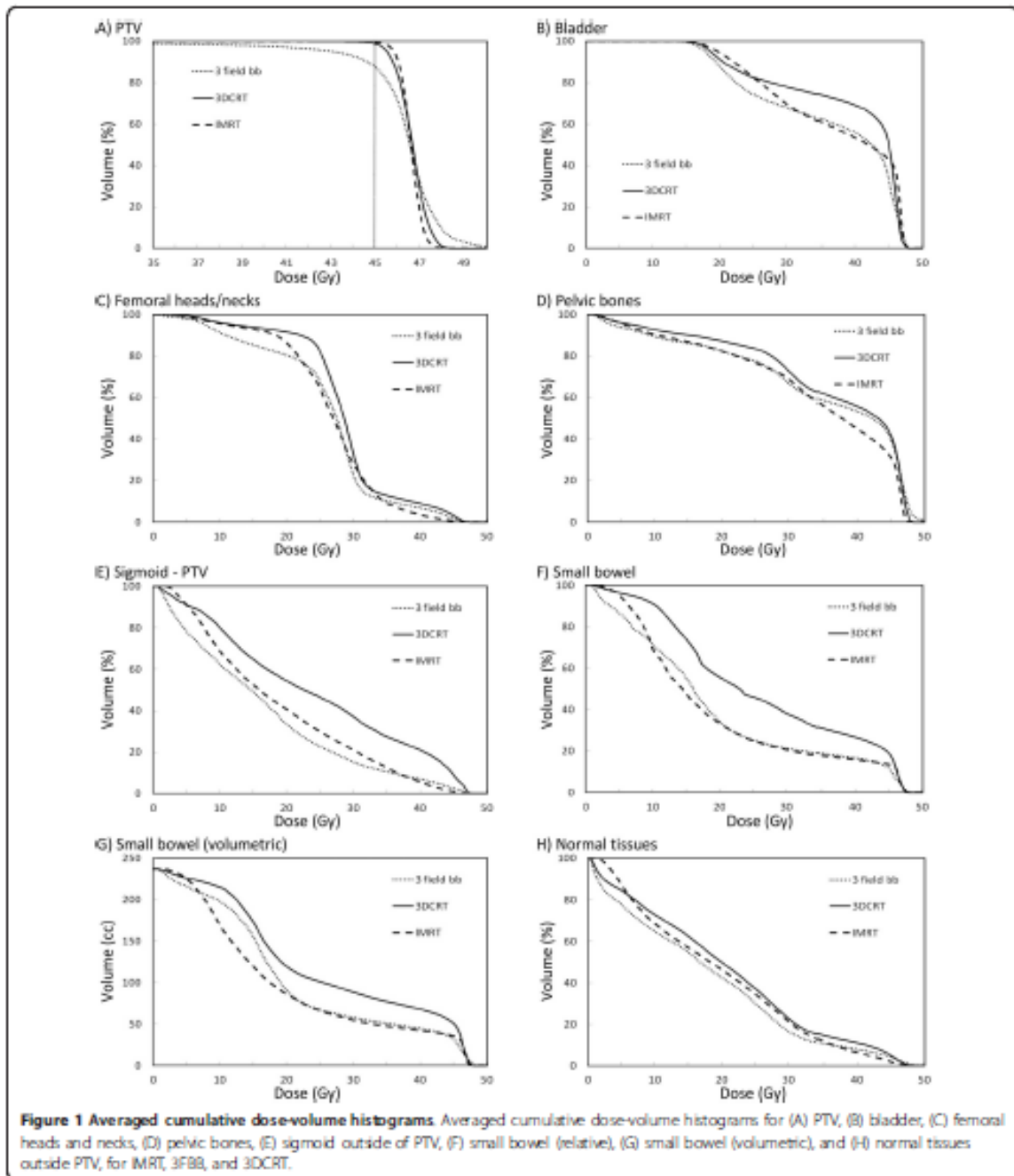


Figura 9. Dosis acumulada en histogramas dosis-volumen. ¡Error! Marcador no efínido.

En la planificación del tratamiento con IMRT es importante hacer una delimitación precisa tanto de los órganos de riesgo como del volumen tumoral. Ya que este tipo de tratamiento permite una mejor cobertura tumoral, pudiendo disminuir el margen alrededor de este y, por otro lado, la consecución de una menor cantidad de dosis en el tejido sano circundante.

Sin embargo, también se han encontrado inconvenientes al tratamiento con IMRT, ya que aumenta el tiempo de tratamiento, lo que hace que aumente la probabilidad de movimiento del paciente durante el tratamiento. Así como el uso de más (UM) unidades de monitor ⁴⁸.

La terapia con VMAT es una técnica que permite una modulación de la intensidad durante un giro continuo en arco al mismo tiempo que se mueve el colimador multiláminas, con una velocidad y una dosis variable durante el giro. Lo que podría conseguir una distribución más conformada de la dosis en un menor tiempo que el tratamiento con IMRT.

Hasta ahora sólo hay un estudio realizado por Cilla et al en Italia, comparando IMRT y VMAT en cáncer de recto ⁴⁹. Con buenos resultados a favor del tratamiento con VMAT.

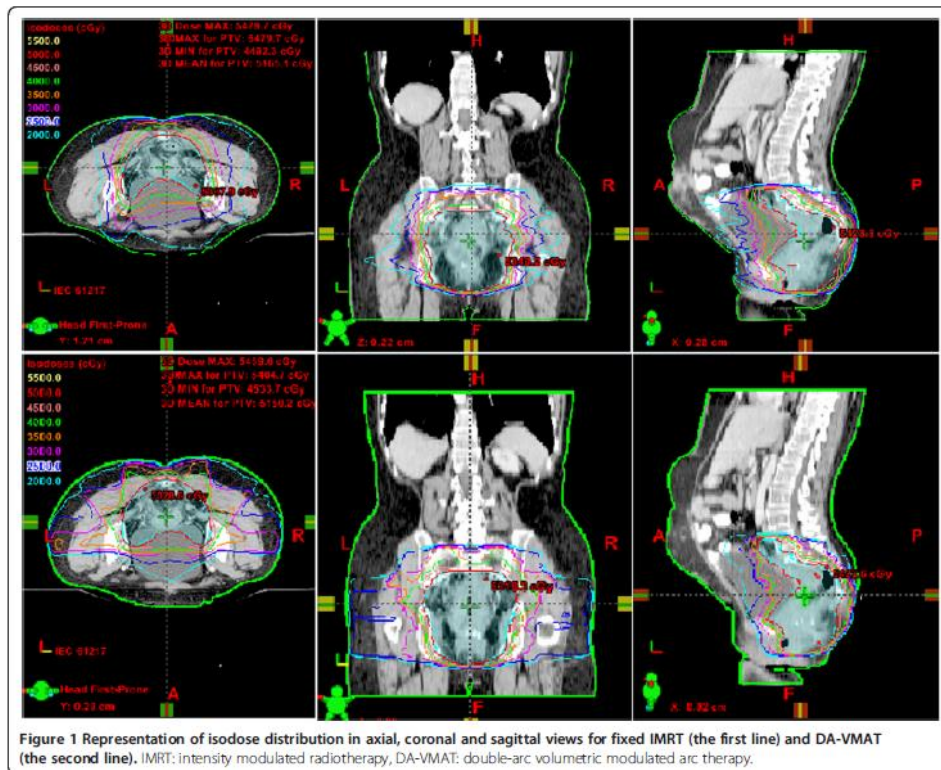


Figura 10. Dosimetría planificación de radioterapia con VMAT. ⁴⁸

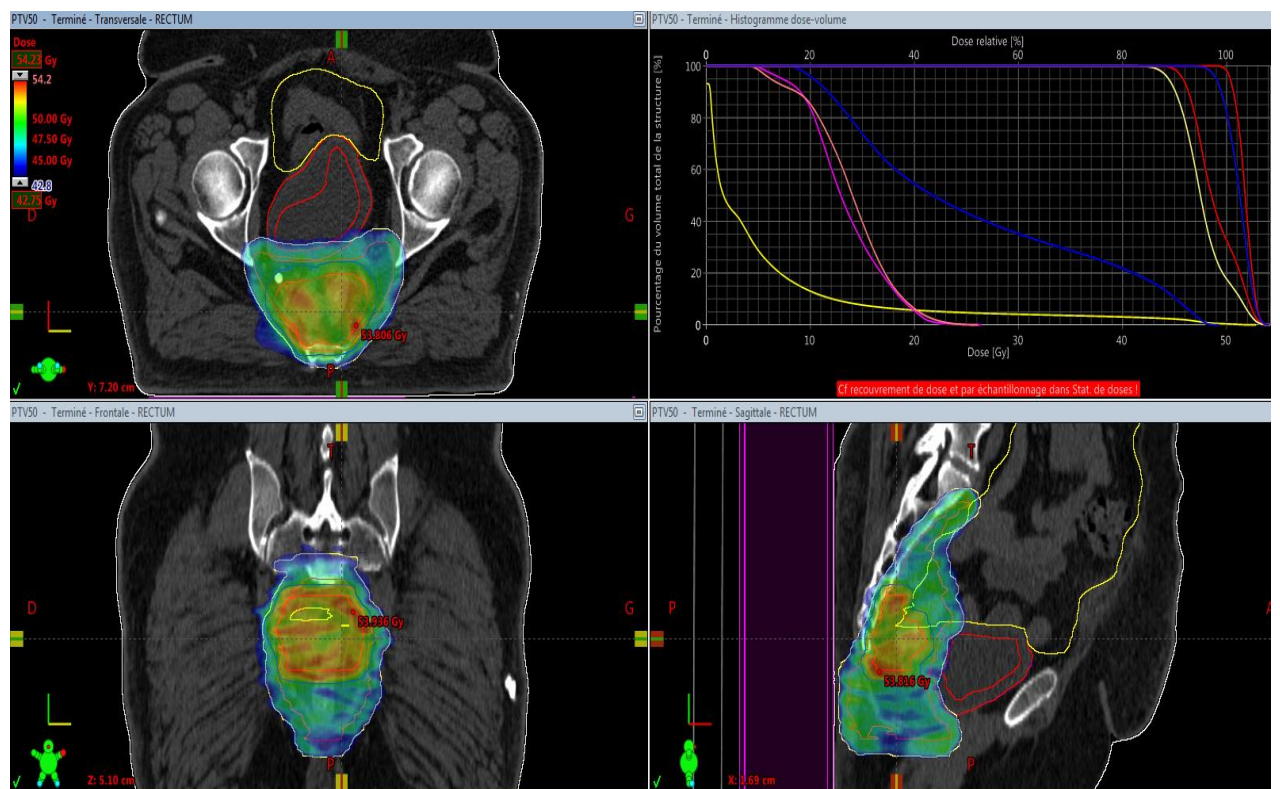


Figura 11. Planificación de tratamiento con radioterapia, Vmat, en el centro de radioterapia de Ris-Orangis (Francia).

2.2 SBRT (Stereotactic Body Radiotherapy)

En cuanto al tratamiento del cáncer de recto con SBRT (Stereotactic body radiotherapy), este ha sido empleado en el rescate en pacientes con recidivas pélvicas en el contexto de reirradiación. Ya que estos pacientes habían recibido tratamiento neoadyuvante con radioquimioterapia en la pelvis, previo a la cirugía.

Con respecto a esto se han encontrado dos estudios, Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Reirradiation of Colorectal Cancers de R. Nergiz Dağoğlu MD et al ⁵⁰ que recluta pacientes entre 2006 y 2012 con cáncer rectal recidivado que son tratados con 5 sesiones de 5 Gy; y el de Defoe et al ⁵¹ que analizó 14 pacientes tratados con SBRT tras recidiva presacra por adenocarcinoma recurrente de recto. En este caso 11 pacientes se trataron con 36 Gy/3Gy por fracción, uno con 12 Gy, otro con 16 Gy y uno último con 18Gy en sesión única.

En el caso de R. Nergiz Dağoğlu MD et al hubo 4 pacientes que tuvieron fallo local después de SBRT, incluyendo 3 con fallo local aislado. La ratio de control local fue de 87%. Muchos pacientes presentaron metástasis a distancia y la mediana de supervivencia fue de 43 meses.

En el caso de Defoe et al las tasas de control local en uno y dos años fue del 90.9% y 68.2% respectivamente. La supervivencia global fue del 90% y del 78.8% a los dos años. No hubo toxicidad genitourinaria, gastrointestinal o neurológica grado 3 o 4 y un paciente presentó recidiva local después de SBRT.

La reirradiación pélvica con SBRT en pacientes tras la recidiva local en el cáncer de recto está aun pobremente estudiada, aunque los resultados obtenidos parecen ser prometedores.

2.3 RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA

El beneficio de la radioterapia intraoperatoria (IORT) es que puede administrarse en el momento de la cirugía, en el lecho tumoral, ya que este es el fallo más frecuente en el cáncer de recto. La IORT consigue altas dosis en la zona sin prácticamente afectación de los órganos adyacentes.

La dosis administrada oscila entre 7.5 Gy y 20 Gy en una sola fracción, dependiendo de si se trata de enfermedad primaria, recaída o de la afectación de los márgenes de resección.

Las complicaciones más importantes se producen en pacientes que reciben dosis más elevadas. Aunque también parece estar relacionado con que se trate de la recidiva de un tumor, haber tenido una cirugía agresiva o tratamiento con radioterapia previa.

Pero parece ser que el tratamiento con IORT mejora el control local del cáncer rectal ⁶.



Figura 12. Imagen de tratamiento con radioterapia intraoperatoria en el Hospital Ramón y Cajal (Madrid).

2.4 BRAQUITERAPIA

La braquiterapia se utiliza en el cáncer de recto en dos circunstancias ⁵²:

- 1) En tumores polipoides estadio T1N0: Debe tratarse de tumores bien diferenciados, de menos de 3 cm, exofíticos y que sean accesibles con el aplicador (menos de 10-12 cm del margen anal). La dosis administrada es de 25 Gy previo a la radioterapia externa.
- 2) Tumores T2 o T3 pequeños: como boost después de la cirugía en el lecho tumoral.

En un estudio realizado por Mutahir Ali Tunio et al ⁵³ entre 2008 y 2009 en el que se reclutaron 36 pacientes que fueron aleatorizados a recibir 45 Gy/1.8 Gy con boost posterior bien con EBRT (5.4 Gy en 3 fracciones) o con braquiterapia (5.5-7 Gy en dos fracciones).

Se observó que el número de respuestas completas, la preservación del esfínter, así como la respuesta radiológica global fue mayor en el grupo de braquiterapia, al mismo tiempo que la toxicidad aguda grado 3.

Por esta razón el grupo concluía en que la braquiterapia es una alternativa a tener en cuenta en el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado.

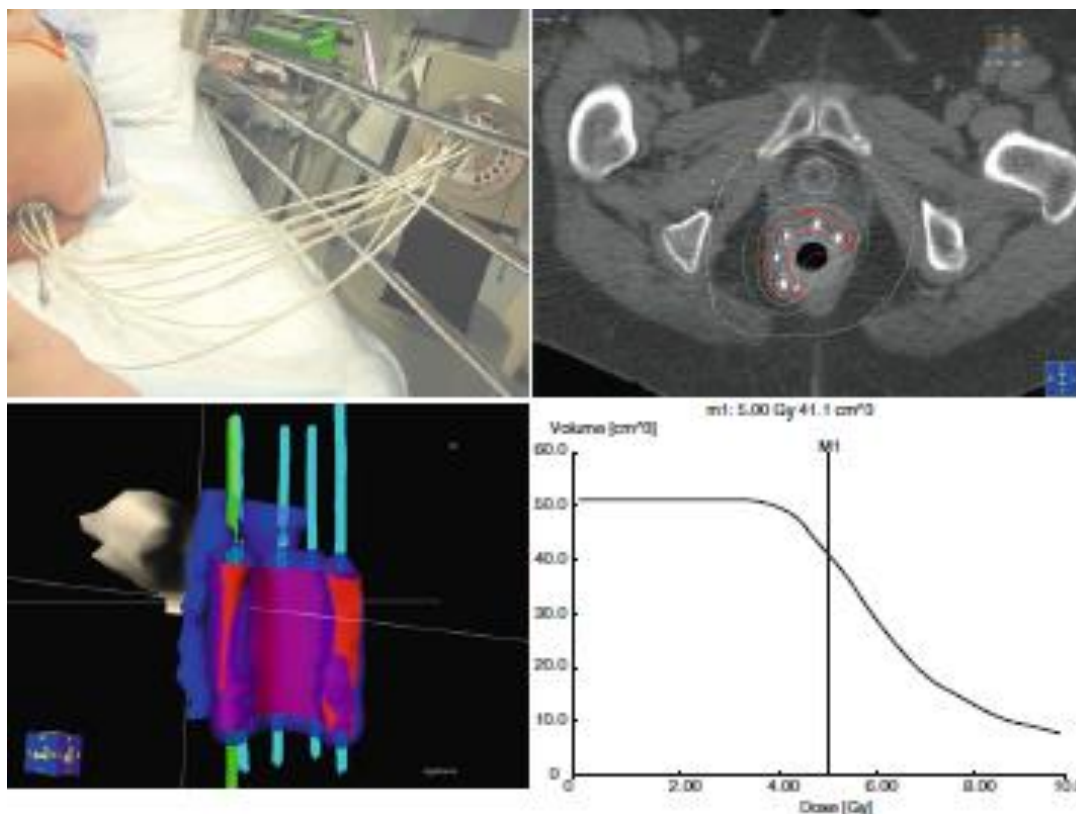


Figura 13. Imagen de tratamiento con braquiterapia en cáncer de recto. ⁵⁴

- **Esquemas de tratamiento de radioterapia.**

Dentro del tratamiento neoadyuvante en el cáncer de recto existen diferentes esquemas terapéuticos, como hemos venido indicando en los apartados anteriores.

Uno de ellos sería el curso corto de radioterapia sin tratamiento quimioterápico concomitante y el otro consistiría en un curso largo de radioquimioterapia concomitantes previo a la cirugía.

Inicialmente abordaremos el esquema de radioterapia neoadyuvante incluyendo la técnica radioterápica para, más adelante, abordar el curso de radioquimioterapia neoadyuvante.

El esquema de curso corto consiste en 5 sesiones de 5 Gy seguidas de cirugía una semana después de finalizado el tratamiento, la mayoría de estos ensayos observan únicamente una disminución de la recidiva local. El único ensayo que observa un aumento de la supervivencia es el Swedish Rectal Cancer Trial ⁵⁵, que muestra un aumento del control local (9 vs 26%, p 0.001) y de la supervivencia (38 vs 30%, p 0.008).

La falta de preservación del esfínter cuando se realiza el tratamiento neoadyuvante con radioterapia de curso corto puede estar relacionado con el escaso intervalo entre la finalización de la radiación y la cirugía.

En este sentido hay dos ensayos el Lyon R90-01 trial ⁵⁶ y el Stockholm III ⁵⁷ trial cuyos resultados sugieren que un espacio de tiempo más dilatado entre la finalización de la radioterapia y la cirugía podría obtener mejores resultados en respuesta completa y preservación del esfínter. El Stockholm III obtuvo un 12.5% de respuestas completas en el grupo de pacientes del brazo de cirugía diferida vs un 0.8% en el brazo de cirugía inmediata.

Aunque estos resultados inicialmente podrían ser favorecedores, se observó un aumento de la toxicidad aguda en el grupo de pacientes con cirugía diferida, además de la probabilidad de proliferación de un clonogen resistente.

Además el empleo de la radioterapia de curso corto se ha estudiado antes de la escisión local en tumores de pequeño tamaño, y en pacientes con cáncer de recto metastásico.

La realización de una escisión local tiene menos morbilidad y buena preservación del esfínter que otras técnicas quirúrgicas, pero en el caso de tumores con estadios mayores de T1 se ha observado más tasa de fallo local. Por esta razón, se pensó que el tratamiento neoadyuvante con radioterapia podría ampliar el número de pacientes candidatos a recibir este tratamiento.

Un estudio multicéntrico prospectivo ⁵⁸ comparó: 1) curso corto de radioterapia (5Gy x 5 fracciones); 2) curso corto de radioterapia + boost (5 Gy x 5 fracciones+ boost 4 Gy); 3)

radioterapia de fraccionamiento estándar (55.8 Gy/ 1.8 Gy por fracción). Posteriormente se realizó cirugía a las 6 semanas de finalizar el tratamiento.

Los pacientes que presentaban respuestas completas o downstaging a T1 se trataron con escisión local, el 35% de los tratados con curso corto presentó respuesta completa, tasa que aumentó hasta el 54% en pacientes del grupo de radioquimioterapia. Finalmente el 39% de los pacientes con radioterapia de curso corto y el 23% de los de curso estándar precisaron resección abdominal. Con un seguimiento de 14 meses un 7% presentó recidiva local que pudieron ser sometidos a cirugía de rescate.

Por otro lado, durante el tratamiento convencional con radioquimioterapia, la dosis de quimioterapia debe disminuir un 20% para mantener cifras de toxicidad aguda aceptable. En pacientes con cáncer de recto metastásico, la radioterapia de curso corto junto con la quimioterapia puede permitir una intensificación de ambos ⁵⁹.

Una serie reportada por Dijk ⁶⁰ cuenta con 48 pacientes que se trataron inicialmente con curso corto de radioterapia seguido de 6 ciclos de Bevacizuman+ Oxaliplatino+ Capecitabina cada 21 días. La respuesta completa fue del 22.5% con cirugía curativa posible en un 85% de los pacientes.

CONCLUSIÓN DE VENTAJAS DEL CURSO CORTO: los pacientes presentaron un menor número de efectos adversos agudos; se trata de un abordaje más barato y no se encontraron diferencias significativas a largo plazo. Esto muestra que el curso corto seguido de quimioterapia de consolidación previo a la cirugía es factible y prometedor.

Experiencia y controversias del curso largo de radioquimioterapia.

A. Preservación del esfínter.

Los dos ensayos randomizados que estudian la radioquimioterapia pre y postquirúrgica tienen resultados contradictorios. El estudio alemán obtuvo un aumento significativo de la preservación del esfínter (48 vs 39%), mientras que el NSABP no encontró mejora estadísticamente significativa ³⁸.

El estudio alemán es definitivo y recomienda la radioquimioterapia neoadyuvante para los pacientes con estadios T3N+.

B. Tiempo de recurrencia.

En cuanto a los pacientes tratados con radioquimioterapia de manera adyuvante presentaban un menor porcentaje de control local y supervivencia a los 5 años (14% y 64% respectivamente), dato que seguía decayendo a los 7 años (17% y 56%) ⁶¹.

C. Estadío clínico.

Para la determinación del estadio tumoral, el uso de la RMN de alta resolución y la ECO son fundamentales, ya que algunos centros administran radioterapia de curso corto a los pacientes que se estima no tendrán margen circunferencial afecto.

En cuanto a las adenopatías el diagnóstico es más difícil, como se ha analizado en apartados anteriores. El uso de la RMN se ha mostrado útil para poder diferenciar entre los pacientes T0-2 vs los T3 y para ver el resultado del tratamiento prequirúrgico. Del mismo modo que se ha demostrado con la realización del PET-TAC post-radioterapia, observándose una disminución del SUV max comparado con los pacientes no respondedores ⁶².

D. Radioterapia pélvica ¿es necesaria para todos los pacientes?

Para los pacientes con estadios T3N0 que han sido sometidos a TME y en los que se han disecado menos de 12 ganglios el beneficio de la radioterapia neoadyuvante (3-4%) no justifica su toxicidad. Sin embargo, en pacientes con estadio T3N0 con factores adversos estaría indicada la CMT adyuvante ⁶². Pero a pesar del riesgo de sobretratamiento y de toxicidad, hasta que no mejoren las técnicas de imagen que detecten los pacientes con probable afectación ganglionar de una forma más precisa, no podrá disminuirse este número de pacientes sobretratados.

Sin embargo, el 22% de los pacientes con estadios T3N0 presentarían ganglios afectados en el momento de la cirugía, hecho que podría aumentar hasta el 40% en pacientes que no habían recibido tratamiento neoadyuvante, en cuyo caso recibirían quimioterapia de forma adyuvante, pero presentando, en estos casos más recidiva local, toxicidad y peores resultados funcionales, como ya se ha expuesto previamente ⁴².

E. Distancia al margen anal.

No existen estudios prospectivos que revisen la distancia al margen anal cuando aparece una recidiva local ⁶². Además el tipo de cirugía, la altura del tumor inicial y la técnica de medida pueden influir en estos resultados.

El estudio CKVO y el ensayo sueco ⁶³ observaron que los pacientes con tumores altos presentaron menos recidivas locales que los pacientes con tumores bajos. En estos casos, el tratamiento corto de radioterapia no disminuyó las recidivas locales.

F. Margen circunferencial positivo.

Los pacientes que recibieron curso largo de radioquimioterapia que tuvieron margen positivo tras la cirugía presentaron un 35% de recidivas locales vs un 11% de los que presentaban margen negativo, y una disminución de la supervivencia del 27% vs 73%.

Nagtegaal ⁶⁴ obtuvo resultados de disminución de la supervivencia cuando, tras el tratamiento neoadyuvante, la cirugía obtenía márgenes positivos, comparado con la cirugía inmediata (HR 6.3 IC95% 3.7-16.7 vs HR 2 IC95% 1.4-2.9).

Además varios estudios demuestran que la quimioterapia y la radioquimioterapia adyuvante no mejoran los resultados en cuanto a la recidiva local ⁶².

Comparación de curso corto de radioterapia y tratamiento de radioquimioterapia neoadyuvante.

En cuanto a la idoneidad entre el tratamiento con el curso corto de radioterapia exclusiva o el curso largo de radioquimioterapia de manera neoadyuvante, existen varias tendencias.

Inicialmente es en los países nórdicos donde el curso corto estaría empleado de una forma más usual, siendo Estados Unidos y Europa los principales partidarios del curso largo de radioterapia junto con quimioterapia concomitante. De hecho, hasta la fecha, en los Estados Unidos, ha habido reticencia a adoptar el curso corto de radioterapia preoperatoria dada la preocupación de aumento de la toxicidad potencial a largo plazo ⁶⁵.

El Polish Rectal study and the TROG 01.04 study que sugieren que el curso corto de radioterapia y la radioquimioterapia neoadyuvante son equivalentes respecto al control local, la preservación del esfínter y la supervivencia global ⁶⁵.

Además, Bujko ⁵⁹ tampoco encontró diferencias entre el control local o la supervivencia, aunque si observó menor presencia de márgenes positivos tras el curso de radioquimioterapia (4% vs 13% p 0.017). Esto podría deberse a que la radioterapia de curso corto va seguida por norma general de cirugía inmediata una semana después de concluir el tratamiento neoadyuvante, lo conllevaría un menor número de downstaging y menor número de respuestas completas.

En el estudio realizado por Ngan ⁶⁶ donde, a diferencia del anterior, los pacientes recibieron quimioterapia adyuvante, tampoco se encontró diferencia en cuanto a la recidiva local a los 3 años (8 vs 4%) o supervivencia a los 5 años (74 vs 70%). Estos estudios presentan una importante limitación, ya que en ninguno de ellos se incluía exclusivamente a pacientes N+ y, por otro lado, se requiere aún largo tiempo de seguimiento. Además no analizó la preservación del esfínter.

Por otro lado, la comparación del tratamiento con radioterapia neoadyuvante de curso corto y la radioquimioterapia de curso largo resulta imposible, debido a que los criterios de elegibilidad son diferentes.

3. PAPEL DE LA QUIMIOTERAPIA

En los años 70s el tratamiento más empleado fue la radioterapia adyuvante de curso corto, sin quimioterapia, debido a su buena tolerancia y a la poca toxicidad que aportaba. Sin embargo, es en los años 80s cuando la quimioterapia comienza a emplearse de forma adyuvante, aportando una mejora de la supervivencia en comparación a la cirugía sola. De este modo se añadió la quimioterapia a la radioterapia adyuvante en el tratamiento estándar de los tumores rectales.

En los años 90s el tratamiento con radioquimioterapia adyuvante se convirtió en la rutina para los pacientes con cáncer de recto estadio T3 y/o N+. El Gastrointestinal Study Group 7175 comparó el tratamiento adyuvante de quimioterapia y radioterapia solas vs la radioquimioterapia ⁶⁷. Pero este estudio se cerró de forma prematura debido a que se observó que la radioquimioterapia presentaba resultados evidentemente superiores.

Como ya se adelantaba en apartados anteriores en 1990 se llega al consenso de que la radioquimioterapia debía ser el tratamiento estándar en adyuvancia ⁹.

Finalmente el ensayo alemán CAO/ARO/AIO Rectal Cancer Trial ¹⁰ cambió el tratamiento estándar al uso de radioquimioterapia de curso largo en neoadyuvancia. Cabe reseñar que en este estudio la radioterapia de curso corto no se incluyó debido a la dificultad de combinación con el tratamiento sistémico y la falta de preservación del esfínter tras la cirugía.

Por otro lado, la heterogeneidad de los pacientes incluidos en estos estudios hace plantearse la cuestión de si todos los tumores en estadio T3N0 se beneficiarían del tratamiento con quimioterapia adyuvante. Aun así, debido a la pérdida de información del estado ganglionar por adelantado, a todos los pacientes tratados con radioquimioterapia neoadyuvante se les recomienda completar con 4-6 meses de quimioterapia post-operatoria.

3.1 QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE CONCOMITANTE CON RADIOTERAPIA

Varios estudios fase II analizan el beneficio de añadir quimioterapia en el tratamiento preoperatorio en pacientes de alto riesgo. En ellos se observó que la quimioterapia neoadyuvante mejora los síntomas y 28 de los 34 pacientes consiguieron resecciones completas ^{31, 68}. La conclusión de estos ensayos parece ser que la quimioterapia neoadyuvante es mejor tolerada que la adyuvante y puede ofrecer beneficio comparado con la radioterapia sola. De manera que sería preferible asociar la quimioterapia neoadyuvante al tratamiento con radioterapia en los casos en los que sea posible.

El 5-FU ha sido el agente quimioterápico más empleado en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de recto de forma concomitante a la radioterapia.

Recientemente, la adición de otros agentes citotóxicos (capecitabina, oxaliplatino e irinotecán) así como nuevos agentes biológicos (cetuximab, panitumumab y bevacizumab) en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico, ha hecho que se comiencen a emplear en el tratamiento neoadyuvante ⁶⁹.

El paso de 5-FU a capecitabina es llevado a cabo por la timidilina fosforilasa (enzima regulada de forma creciente en tejidos tumorales por la radioterapia). Además, se ha observado un efecto sinérgico en la adición de la capecitabina y radioterapia, aumentando los efectos tumorocidas del 5-FU ⁷⁰. Hay estudios que demuestran resultados similares entre la capecitabina y el bolo de 5-FU + leucovorina, así como la infusión continua de 5-FU, por lo que se sugiere factible el cambio ⁶⁹.

Por su lado, el oxaliplatino ha demostrado eficacia y sinergia con las fluorpirimidinas in vitro e in vivo en el cáncer de recto metastásico. Así como aumento de la supervivencia global y libre de enfermedad en combinación con el 5-FU en adyuvancia ⁶⁹.

Algunos estudios fase II compararon radioterapia + oxaliplatino + 5-FU en neoadyuvancia mostrando buena tolerancia y respuestas ⁶⁹. Sin embargo, más recientemente, varios estudios fase III muestran resultados diferentes ⁷¹. El estudio italiano STAR-01 ⁷¹ compara la radioterapia + 5-FU +/- oxaliplatino, mostrando un aumento de la toxicidad grado 3-4 sin afectar al impacto en disminución del estadio patológico. Resultados que se presentan similares en el estudio francés 12/0405 ACCORD y el PRODIGE.

En el ensayo PETACC 6 presentado en Viena en abril de 2014 ⁷², en el que se añade oxaliplatino para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante del cáncer de recto, se ha observado que existe un aumento de las toxicidades grado 3 y 4, sin mejorar los

resultados inmediatos. En este caso está pendiente de los resultados a largo plazo como son las metástasis a distancia y la supervivencia libre de enfermedad a los tres años.

En los cinco ensayos con adición de oxaliplatino al tratamiento con 5-FU o con capecitabina parece ser que el oxaliplatino no aporta claros beneficios, incrementando la toxicidad grave que provoca que muchos de estos pacientes no concluyan el tratamiento.

Existen otras moléculas como el Irinotecán. Este trata de una topoisomerasa I que inhibe la transcripción ⁶⁹. Mejora la supervivencia global en cáncer colorrectal metastásico cuando se añade al 5-FU+ leucovorina, en comparación con 5-FU y leucovorina solos. Además se ha presentado como radiosensibilizador⁷³.

Un estudio fase II de la RTOG compara la infusión continua de 5-FU+ radioterapia hiperfraccionada con 5-FU+ radioterapia+ Irinotecán en estadios T3/T4, con tasas de respuesta completa del 28% (igual en los dos brazos), pero toxicidad grado 3-4 del 45% en el brazo del irinotecán⁷⁴. Teniendo en cuenta el aumento de la toxicidad la adición del irinotecán sigue en estudio.

Dados los resultados anteriormente expuestos, se sugiere que ni el oxaliplatino ni el irinotecán son agentes idóneos en el tratamiento del cáncer de recto, ya que presentan resultados similares a la capecitabina o 5-FU solos con aumento significativo de la toxicidad.

Finalmente el bloqueo con anticuerpos monoclonales del EGFR y VEGF han demostrado buenos resultados en el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado ³¹.

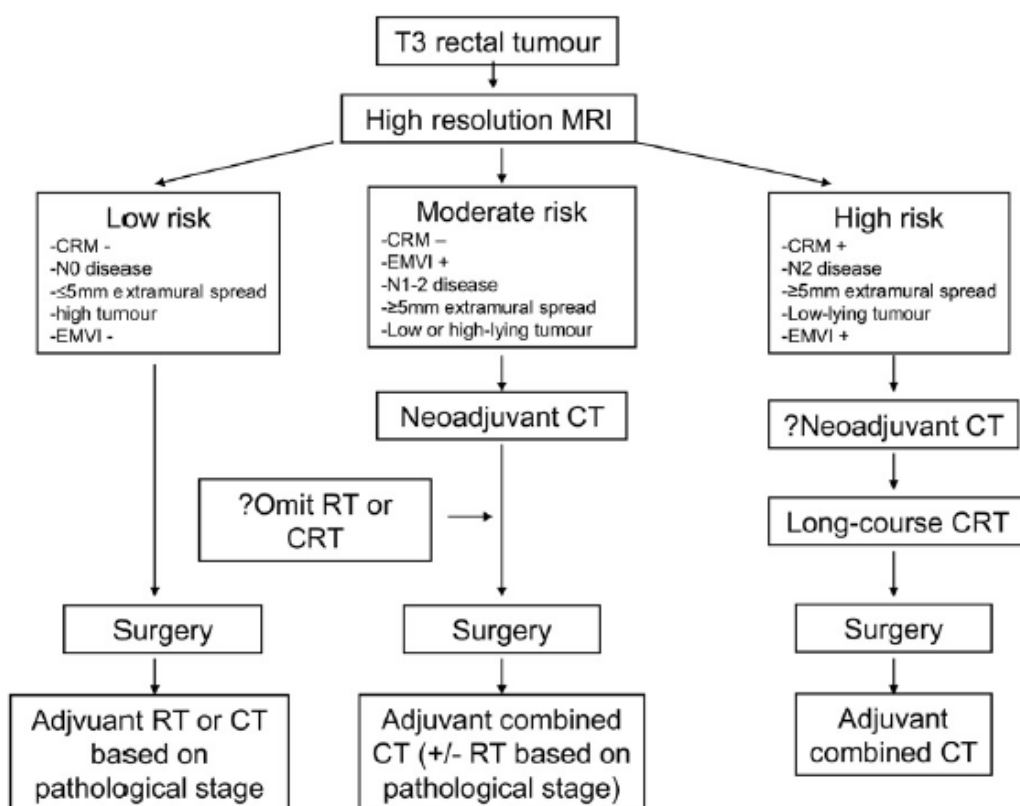
Los estudios con bevacizumab son pequeños y no permiten sacar conclusiones, presentando toxicidad y respuestas completas variables en el tratamiento neoadyuvante ³¹. El cetuximab y panitumumab han sido estudiados en el tratamiento del cáncer de recto metastásico sin mutación del K-RAS y, además, el cetuximab es un conocido radiosensibilizador, pero no se ha probado mejoría clínica al añadirlo a la radioterapia. El EXPERT-C ⁷⁵ es un estudio fase II observó mejoras en la respuesta radiológica cuando se añadió cetuximab tanto a la quimioterapia como a la radioterapia, con mejora de la supervivencia global.

Los fármacos empleados con nivel de evidencia 1 son capecitabina o el 5-Fluorouracilo. En el caso del 5- Fluorouracilo existe la posibilidad de tratamiento en un bolus de 5-FU o en infusión continua junto con leucovorina. En ambos casos la quimioterapia se administra junto con la radioterapia.

Después de este tratamiento estaría indicada la cirugía, en los casos en los que fuera posible.

- Dosis de quimioterapia en el tratamiento neoadyuvante junto con radioterapia concomitante ³².
 1. Capecitabina 825 mg/m² al día, 5 días a la semana durante 5 semanas.
 2. 5-FU 225 mg/m² cada 24 horas, 5 o 7 días durante el tratamiento con radioterapia.
- 5-FU/ leucovorina: 400 mg/m² en bolus i.v + 20 mg/m² en bolus iv en la semana 1 y 5 del tratamiento con radioterapia.

Este debería ser el planteamiento más adecuado para el tratamiento en el cáncer de recto ³¹.



MRI: Magnetic Resonance imaging. CRM: Circumferential Resection Margin, EMVI: extramural venous invasion, CT: chemotherapy, RT: radiotherapy, CRT: chemoradiation

Figure 1 Potential risk-adaptive treatment strategies in locally advanced rectal cancer.

Figura 14. Tratamiento adaptativo del cáncer de recto según estadio.³¹

3.2 QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Como se comentó con anterioridad, en 1990 en el National Cancer Institute (NCI) Consensus Conference se concluyó que la radioquimioterapia debía ser el tratamiento adyuvante estándar en pacientes con estadio pT3 y/o enfermedad N1-2 ⁹.

El esquema empleado entonces consistía en seis ciclos de 5-FU concomitantes con radioterapia externa.

La Clínica Mayo y la NCCTG diseñaron un estudio de cuatro brazos para determinar si la semustina era necesaria en el tratamiento adyuvante, así como para comparar la efectividad de los bolus vs la infusión continua de 5-FU. Los resultados encontraron evidencia de mejores respuestas con la adición de semustina, y además, también se comprobó que el tratamiento con infusión continua de 5-FU obtenía mejores resultados en control local, supervivencia y metástasis a distancia⁷⁶.

Los esquemas recomendados actualmente en la última versión de las guías de la NCCN son FOLFOX o CapeOX en primer lugar, seguidos de FLOX, 5-FU/ leucovorina o Capecitabina.

Dosis de quimioterapia en el tratamiento adyuvante ³²

1. mFOLFOX 6: Oxaliplatino 85 mg/m² 2 horas el día 1, leucovorina 400 mg/m² 2 horas el día 1, 5-FU 400 mg/m² en bolo iv el día 1, luego 1200 mg/ m²/día x 2 días (2400 mg/ m² unas 46-48 horas) en infusión continua. Repetir cada 2 semanas unos 6 meses perioperatorio.
2. Infusión quincenal simplificada de 5-FU/leucovorina: leucovorina 400 mg/m² el día 1, 5-FU 400 mg/m² en bolo iv el día 1, luego 1200 mg/ m²/día x 2 días (2400 mg/ m² unas 46-48 horas) en infusión continua. Repetir cada 2 semanas unos 6 meses perioperatorio.
3. Capecitabina: Capecitabina 1200 mg/ m² en los días 1-14 cada 3 semanas durante 6 meses post-cirugía.
4. CapeOX: Oxaliplatino 130 mg/m² al rededor de dos horas, en el día 1. Capecitabina 1000 mg/m² dos veces al día entre los días 1-14 cada 3 semanas. Repetir cada 3 semanas durante 6 meses post-cirugía.
5. 5-FU 500 mg/m² iv en bolo semanalmente x 6 + leucovorina 500 mg/m² semanalmente x 6, ciclos cada 8 semanas. Repetir cada 8 semanas durante 6 meses post-cirugía.

3.3 NUEVOS AGENTES

Los últimos avances en oncología pusieron de manifiesto que los inhibidores del EGFR y del VEGF sumados a la quimioterapia aumentan la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con enfermedad metastásica, por lo que se están estudiando en neoadyuvancia.

- **Inhibidores de EGFR (Herb-1 o Erb B1):** Se trata de una glicoproteína transmembrana. Los tumores que presentan sobre-expresión se asocian a peor pronóstico y resistencia a radioterapia. Por esta razón los inhibidores del EGFR podrían ser una diana en combinación con la radioterapia ⁶⁹.

En este sentido hay dos tipos de inhibidores:

A. Inhibidores de la tirosin kinasa de EGFR

Gefitinib

Erlotinib

Gefitinib: inhibe las señales antiapoptóticas y mitogénicas responsables de la proliferación, crecimiento y angiogénesis. En estudios preclínicos han demostrado que la inhibición del EGFR aumenta los efectos citotóxicos de la radioterapia y la quimioterapia. Además añadido al 5-FU parece ser efectivo en pacientes con cáncer colorrectal avanzado sin aumento de los efectos adversos graves.

Erlotinib: en el tratamiento en pacientes con cáncer de colon metastásico ha tenido buenos resultados. Pero un estudio fase I realizado en Duke ⁶⁹ combinado con capecitabina y radioterapia ha demostrado mucha toxicidad, por lo que no se aconseja la realización del fase II.

B. Anticuerpos monoclonales vs EGFR

Cetuximab

Panitumumab

Cetuximab: es un anticuerpo monoclonal que se une al dominio extracelular del EGFR. Tiene efectos solo o añadido a irinotecan en pacientes con cáncer colorrectal metastásico resistente a irinotecan (se usa como 1º y 2º línea en EEUU) ⁶⁹.

Panitumumab: mejora la supervivencia libre de enfermedad en 1º y 2º línea, así como la supervivencia global en segunda línea en cáncer colorrectal metastásico ⁶⁹.

- **Inhibidores del VEGF:** se ha visto que la sobre expresión del VEGF se asocia a más progresión y menor supervivencia. Hay un estudio fase III que vio que el bevacizumab añadido al 5-FU y a IFL mejora la supervivencia en cáncer de colon metastásico. Pero, aunque se ha demostrado aumento de la supervivencia en pacientes con tumores metastásicos no está claro su papel en adyuvancia.

C. FACTORES PRONÓSTICO

Los factores pronósticos más importantes en el cáncer de recto son, en primer lugar, el estadio inicial al momento del diagnóstico de la enfermedad. Siendo importante valorar la ausencia o presencia de compromiso ganglionar, así como el número de ganglios afectos y la presencia de lesiones obstructivas o perforadas desde el inicio ².

Por otro lado, la invasión o adherencia de órganos adyacentes y la presencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico también son otros factores que influyen en el pronóstico, junto con las características patológicas, que también determinan alto riesgo de fallo, como son la afectación de los márgenes de resección, la invasión perineural y los tumores poco diferenciados **¡Error! Marcador no definido..**

Sin embargo, sólo el estadio de la enfermedad (TNM) ha sido validado en estudios prospectivos multidisciplinares como factor pronóstico.

En cuanto a los marcadores tumorales que actúan como factores pronóstico desfavorables encontramos niveles de carcinógeno embrionario (CEA).

El estadio de Dukes, que es el principal factor pronóstico en el cáncer de recto, y su correlación con los niveles de CEA hace que éste se considere un factor pronóstico importante ².

En el estudio retrospectivo del ensayo holandés ETM se encontró que los niveles de CEA eran normales en el preoperatorio en la mayoría de los pacientes, mientras que se elevaron aproximadamente en el 50% de los pacientes con recidiva⁷⁷.

Dos estudios (Chapman MA et al ⁷⁷, y Kos J et al ⁷⁸) concluyen que, aunque un nivel preoperatorio de CEA (>10 ng/mL y 3.6 ng/mL respectivamente) está relacionado con una menor supervivencia, su estrecha relación con el estadio de Dukes reduce su impacto pronóstico.

Tabla 5. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del CEA pre-operatorio elevado para predecir mal pronóstico en pacientes con cáncer colo-rectal y ganglios negativos [Harrison LE y cols (1997)]

Rango de CEA	Nº pacientes	%supervivencia a 5 años	Valor p	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
0-5	460	85	0,02	38,1	82	14,4	94,3
>5	111	74					
0-7	491	85	0,001	31,0	87,3	16,3	94,1
>7	80	68					
0-10	516	86	0,001	28,6	91,9	21,8	94,2
>10	55	58					
0-15	537	85	0,003	19,0	95,1	23,5	93,7
>15	34	51					
0-20	542	84	0,001	16,7	95,8	24,1	93,5
>20	29	44					

Además, Wiratkapun S y cols (2001) concluyen que los niveles de CEA>15 ng/ml son un factor de riesgo de recurrencia metastática (no realizan análisis uni- ni multi-variado). En los pacientes en estadio B de Duke's, la tasa de supervivencia a 5 años es 51% en los pacientes con CEA<15 ng/ml frente al 81% presentada por los que tienen niveles de CEA>15 ng/ml.

Tabla 1. Sensibilidad, valor predictivo positivo y negativo del CEA preoperatorio en tumores rectales. ⁷⁹

En un estudio realizado por Di Lestri G et al en 1998 ⁸⁰ se intenta determinar la precisión que proporcionan los diferentes métodos empleados en el diagnóstico de la recidiva en cáncer colo-rectal. Los resultados se presentan en la tabla 2 y muestran que la TAC es la prueba con más sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo de los tres.

	CEA	US	TC
Sensibilidad	83,3	77,8	94,4
Especificidad	84,1	90,2	95,8
Valor predictivo positivo	30,6	40	65,4
Valor predictivo negativo	98,4	98	99,5

Tabla 2. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de CEA, Ecografía y TAC en el diagnóstico de recidiva del cáncer de recto. ⁷⁷

Por otro lado, como podemos observar en las tablas 3 y 4, la supervivencia a los 5 años presenta una disminución muy pronunciada en los estadios más avanzados, de forma más señalada a partir del estadio IIIB.

Table 16.7 Overall survival for patients with rectal cancer

Stage	Dukes	Modified Astler–Coller (MAC)	5-Year survival (%)
I	A	A	81%
		B1	76%
IIA	B	B2	64%
IIIB		B2	56%
IIC		B3	45%
IIIA	C	C1	72%
		C1	74%
C2		44–55%	
C1/C2		43–44%	
C1		42–53%	
IIIC		C2	44%
		C2	25–32%
		C3	12–24%

Source: Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al (2009) American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society. AJCC cancer staging manual, 7th edn. Springer, Berlin Heidelberg New York

Tabla 3. Supervivencia global de pacientes de cáncer de recto según estadio. ²

Table 2. Anatomic Stage/Prognostic Groups

Stage	T	N	M	Dukes*	MAC*
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
IIIC	T1-T2	N2b	M0	C	C1
	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	Any T	Any N	M1a	-	-
IVB	Any T	Any N	M1b	-	-

Note: cTNM is the clinical classification, pTNM is the pathologic classification. The y prefix is used for those cancers that are classified after neoadjuvant pretreatment (e.g., ypTNM). Patients who have a complete pathologic response are ypT0N0cM0 that may be similar to Stage Group 0 or I. The r prefix is to be used for those cancers that have recurred after a disease-free interval (rTNM).

*Dukes B is a composite of better (T3 N0 M0) and worse (T4 N0 M0) prognostic groups, as is Dukes C (Any TN1 M0 and Any T N2 M0). MAC is the modified Astler-Coller classification.

Tabla 4. Grupos pronóstico según estadio (Dukes y MAC) ³²

2. HIPÓTESIS

La ciencia, a pesar de sus progresos increíbles, no puede ni podrá nunca explicarlo todo. Cada vez ganará nuevas zonas a lo que hoy parece inexplicable. Pero las rayas fronterizas del saber, por muy lejos que se eleven, tendrán siempre delante un infinito mundo de misterio.

Gregorio Marañón (1887-1960)
Médico ,científico, historiador, escritor y pensador español.

El cáncer de recto es un tumor relativamente frecuente en la población. Actualmente, el tratamiento inmediato indicado es el tratamiento neoadyuvante con radioterapia y quimioterapia, seguido de cirugía. Pero esta indicación viene, a su vez, influenciada por las características clínicas que se presentan al momento del diagnóstico, así como por la respuesta que este alcanza una vez realizado el tratamiento neoadyuvante. Varios estudios han relatado diferentes formas de tratamiento de esta enfermedad dependiendo de las características clínicas, los patrones de respuesta, la edad, el estadio, etc. De este modo, intentamos establecer patrones de respuesta al tratamiento neoadyuvante, así como evolución clínica una vez finalizados todos los tratamientos.

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Quien se empeña en pegarle una pedrada a la luna no lo conseguirá, pero terminará sabiendo manejar la honda.

Proverbio árabe

A. JUSTIFICACIÓN

Estudio multivariante del tratamiento preoperatorio del cáncer de recto. Análisis de los patrones de tratamiento en un periodo de 10 años en el H R U Carlos Haya.

Nos hemos planteado en este estudio analizar la evolución del tratamiento del cáncer de recto en los pacientes atendidos en el Servicio de Oncología Radioterápica durante el periodo 2002 a 2013, en el que se implementó el cambio de técnica de tratamiento con RT 2D a RT conformada 3D y cambio de los esquemas de radioquimioterapia de fluoropirimidinas de primera generación a fármacos de última generación, así como cambios en la política de tratamiento adyuvante.

Se analizarán los patrones de respuesta y variación del porcentaje de respuestas completas obtenidas con los esquemas más intensivos y su repercusión en la supervivencia libre de enfermedad/progresión y supervivencia global y causa específica, así como el patrón de recidivas locales y/o regionales o a distancia.

Obtención de los factores pronósticos y predictivos de respuesta en nuestra serie.

B. OBJETIVOS

1. OBJETIVO GENERAL

Determinar la idoneidad de la técnica utilizada y la combinación de tratamiento radioquimioterápico en el periodo analizado en los tumores de recto, en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Regional Universitario Carlos Haya.

2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Valorar la supervivencia en los pacientes que reciben tratamiento neoadyuvante con radioquimioterapia, tanto la supervivencia global desde el diagnóstico histológico, como la supervivencia libre de enfermedad valorada también desde la fecha de diagnóstico histológico, hasta la aparición de enfermedad locorregional o a distancia. También se analizó la supervivencia a la recidiva. La técnica de análisis utilizada ha sido tanto con análisis de la supervivencia univariante como con estudio estadístico multivariante que nos defina los factores predictivos o pronósticos de respuesta en nuestra población de estudio; que nos

servirán para mejorar el algoritmo de tratamiento de nuestros pacientes en nuestra población de referencia.

2. Demostrar la efectividad en cuanto a la conservación del esfínter en pacientes con tumores rectales, así como su relación según la distancia al margen anal.
3. Observar los patrones de respuesta y recidiva y las toxicidades secundarias debidas a dicho tratamiento.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

El hombre que mueve montañas comienza cargando pequeñas piedras.

Confucio 551 a. C.-479 a. C.
Pensador chino

A. DISEÑO DEL ESTUDIO

- Tipo de estudio:

Retrospectivo sobre una población de pacientes con cáncer de recto tratados con esquema de radio/quimioterapia, a nivel provincial.

B. SELECCIÓN DE PACIENTES

- Población de referencia.

Pacientes con cáncer de recto que ha realizado tratamiento radioterápico en el servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Carlos Haya (H.R.U Carlos Haya), de Málaga.

- Criterios de inclusión.

Haber recibido tratamiento radioquimioterápico neoadyuvante para tumores rectales previo a la cirugía.

- Criterios de exclusión.

1. No se han incluido pacientes que fueron operados directamente debido a complicaciones derivadas de la enfermedad.
2. No se incluyeron los pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico.
3. No se incluyeron los pacientes estadio <IIA prequirurgico.

Consideraciones a realizar sobre el tratamiento neoadyuvante:

- Minimizar efectos secundarios, utilizando técnicas limiten dosis tejidos sanos.
- Conocer dosis acumuladas en los órganos de riesgo.
- Todos los pacientes incluidos serán tratados con intención neoadyuvante y recibirán radioterapia asociada o no a quimioterapia.

- El esquema de irradiación será de 1,8-2 Gy/día, 5 fracciones a la semana, hasta alcanzar la dosis prescrita, la cual es de 45-50.4 Gy.
- Todas las planificaciones de radioterapia serán realizadas por un facultativo especialista en Oncología Radioterápica. Todos recibirán radioterapia tridimensional conformada con haz de fotones de alta energía (de 6 a 18 MV) usando acelerador lineal.

Esquemas de tratamiento

Los tratamientos antineoplásicos serán los protocolizados en el H.R.U Carlos Haya definiendo así los distintos esquemas terapéuticos:

1. Radioquimioterapia concomitante: aquellos pacientes en los que además del tratamiento radioterápico, realizamos tratamiento concomitante con quimioterapia, que se administraba por los especialistas de Oncología Radioterápica.

En nuestro caso, no incluimos pacientes tratados con radioterapia de curso corto neoadyuvante, ni pacientes tratados con quimioterapia de inducción.

La quimioterapia adyuvante utilizada se hará según los esquemas del servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Carlos Haya (H.R.U. Carlos Haya) los más frecuentes serán:

1. Esquema de quimioterapia concomitante con radioterapia de manera neoadyuvante:
 - Tegafur (UTEFOS® capsulas) 400 mg /8 horas /7 días semana durante la radioterapia.
 - Capecitabina (XELODA®): 825 mg/m² 2 veces cada 12 horas x 5 días a la semana, es decir, los días que se recibe sesión de radioterapia.
 - Se podrían proponer otros esquemas de radioquimioterapia preoperatoria en el Comité de Tumores Digestivos en pacientes T4 / N+ con:
 - Oxaliplatino: 50 mg/m² en 2 horas, semanal x 5 semanas.
 - Capecitabina: 825 mg/m² cada 12 horas 5 días a la semana x 5 semanas.

En nuestro estudio no se han incluido los siguientes protocolos, como bien se ha explicado anteriormente:

1. Esquema de quimioterapia de inducción:

- **Cisplatino, docetaxel y 5-FU**: Cisplatino 100 mg/m², docetaxel 75 mg/m² y 5-fluoracilo 1000 mg/m² por 3 ciclos cada 21 días, seguido de radioquimioterapia con el mismo esquema de concomitancia anteriormente reseñado.

2. Radio/Quimioterapia adyuvante (Si no se ha administrado radioterapia preoperatorio, a valorar en Comité de Tumores las siguientes opciones:

- **Radioquimioterapia concomitante**: -C1 y C2: 5-FU: 500 mg/m² bolo x 5d - C3-4: RT concomitante con 5-FU: 450 mg/m² x 3 días -C5-6: 5-FU: 450 mg/m² bolo x 5días.
- **Quimioterapia adyuvante** basada en oxaliplatino (FOLFOX, XELOX) seguido de RT, en T4 y/o N+. 3).

- Tamaño muestral y diseño.

Tamaño muestral: todos los pacientes tratados con radioterapia para el cáncer de recto en el H.R.U Carlos Haya desde enero de 2003 hasta enero de 2013, 228 pacientes en total.

Diseño del estudio: Análisis estadístico univariante, bivalente y multivariante de nuestra serie de pacientes recogido de forma retrospectiva.

- Variables.

Variables de Control: Aquellas referidas a los datos demográficos, a la propia enfermedad o al tratamiento inicialmente recibido.

1. **Edad y Sexo**: En primer lugar se ha comprobado que la edad de la muestra del estudio sigue una distribución normal. El sexo de los pacientes muestra una clara predominancia hacia el sexo masculino, hecho que coincide con la bibliografía estudiada. La edad se muestra como una variable cuantitativa y el sexo como una variable cualitativa con dos posibles categorías: masculino o femenino.

2. Variables propias de la enfermedad:

- a. **Localización:** es una variable cualitativa que vamos a valorar según la distancia de la enfermedad al margen anal; siendo $\leq 6\text{cm}$, $> 6\text{cm}$ o desconocido.
- b. **Histología y grado histológico:** variable cualitativa que vendrá dada por el estudio anatomopatológico de la cirugía o biopsia. La mayoría de las muestras serán adenocarcinoma, como se comentó en la introducción es la histología más frecuente en los tumores rectales. El grado histológico viene definido por el grado de diferenciación celular y se divide en: desconocido (0), bien diferenciado (1), moderadamente diferenciado (2) o indiferenciado (3).
- c. **Estadíaje tumoral (T y N):** se valorara según el existente en el momento del diagnóstico de la enfermedad, siguiendo las reglas de clasificación de la AJCC.

3. Cirugía: variable cualitativa referente al tipo de intervención que se llevó a cabo tras el tratamiento neoadyuvante de radio/quimioterapia. Como posibles respuestas: resección anterior baja (RAB), resección anterior ultrabaja (RAuB), Amputación abdomino peritoneal (AAP), Resección endoanal (REanal), Colostomía. También se valorarán los márgenes de resección, como afectos o no afectos.

4. Quimioterapia: valoraremos si ha recibido o no quimioterapia neoadyuvante y/o adyuvante y, en caso de haberla recibido, con qué agente.

5. Tratamiento radioterápico realizado:

- a. **Dosis:** variable cuantitativa. Es la dosis de radiación absorbida por los tejidos cuya unidad es Grey (Gy) que se ha prescrito. El paciente, en algunos casos, recibe diferentes dosis a cada volumen según si ha recibido boost o no.
- b. **Fraccionamiento:** variable cuantitativa referente a la dosis de radiación por fracción recibida.
- c. **Fecha de inicio y fin del tratamiento radioterápico.**

6. Toxicidad aguda y crónica: se trata de una variable cualitativa que vendrá definida por los criterios de la CTCAE 3.0 (common toxicity criteria for adverse event), acompañada por el grado dispuesto a cada toxicidad. La toxicidad aguda se define como aquella que se produce en el transcurso del tratamiento o inmediatamente finalizado éste y la crónica como aquella que aparece meses o años después de haber finalizado el tratamiento.

Variables dependientes: las que nos permiten evaluar el tratamiento recibido.

1. **Estado después del tratamiento:** variable cualitativa definida como: vivo sin enfermedad, vivo con enfermedad (recidiva, persistencia o progresión), muerto sin enfermedad o muerto con enfermedad.
2. **Fecha de la última revisión:** será la última revisión en la que se tiene constancia que el paciente ha sido examinado en consulta médica.
3. **Exitus y fecha del mismo:** recogeremos si el paciente ha fallecido o no y la fecha en la que se produce el evento.
4. **Supervivencia global:** se trata del intervalo de tiempo, en meses, desde el diagnóstico de la enfermedad y la fecha de exitus o en su caso de última revisión a la que el paciente acudió.
5. **Supervivencia libre de enfermedad:** intervalo de tiempo desde la finalización del tratamiento quirúrgico tras la neoadyuvancia y la fecha en la que se constata progresión local, persistencia o recidiva.
6. **Supervivencia a la recidiva.** Supervivencia después de haber presentado recidiva local y/o distancia.

Variables independientes: Aquellas variables entre el tratamiento inicial y el momento de la recidiva. Así como las características de esta recidiva.

1) Variables de la recidiva:

- a. **Tipo de enfermedad:** en esta variable diferenciaremos si la segunda enfermedad es una recidiva locorregional o a distancia.
- b. **Fecha de recidiva.**
- c. **Intervalo libre de enfermedad:** definido como el intervalo de tiempo entre la finalización del tratamiento radioterápico y la fecha de diagnóstico de la recidiva. Este intervalo se medirá en meses, como variable cuantitativa.
- d. **Quimioterapia:** si ha recibido quimioterapia o no. Y, en caso de haber recibido quimioterapia, con qué agente, cuantos ciclos y en qué momento la ha recibido (neoadyuvante, adyuvante, concomitante y neoadyuvante + concomitante).

- Recogida de datos

La recogida de los datos se llevó a cabo para todos los pacientes tratados de forma neoadyuvante durante el periodo citado en nuestro servicio de Oncología Radioterápica.

C. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

- Análisis descriptivo.

En este apartado se procederá al análisis descriptivo de la población.

- Análisis analítico.

A continuación se realizará el estudio estadístico analítico, utilizando en cada caso, según el tipo de variable a comparar, un test estadístico adecuado:

- Entre dos Variables cualitativas: Test X² o Test de Fisher (si no fuera posible la realización de la X²).
- Entre una variable cualitativa y otra cuantitativa: T de Student o análisis de la varianza.
- Para la comparación de dos medias: regresión lineal.

Como estadísticamente significativos se consideran aquellos que presentan un valor de la p inferior a 0.05 (5%).

Variables incluidas en el estudio:

- Sexo y edad.
- Localización del tumor primario.
- Estadiaje de la enfermedad.
- Grado de diferenciación.
- Dosis total (dosis menores o mayores a 50.4 Gy) y dosis por fracción.
- Distancia al margen anal.
- El esquema de tratamiento utilizado en el tratamiento neoadyuvante.
- Respuestas completas y down staging.
- La segunda enfermedad: recurrencia local, recurrencia a distancia.
- El intervalo entre tratamiento inicial y el periodo libre de enfermedad.
- La utilización de quimioterapia en el segundo tratamiento.

- Análisis univariante/bivariante.

Análisis univariante de la supervivencia encontrada mediante el método de Kaplan-Meier y comparación de los grupos mediante el test de long-rank y breslow.

- Análisis multivariante de regresión logística.

En este apartado se ha realizado un análisis de supervivencia multivariante mediante el modelo de regresión de Cox, por el método de enter, variable a variable , desechando

las variables en una primera aproximación con valor de $p > 0.2$ y en una segunda aproximación con valor de $p > 0,05$.

D. DIFICULTADES Y LIMITACIONES

Las dificultades y limitaciones principales de este estudio se basan en el escaso número de pacientes que recibió una dosis de radioterapia de 45 Gy, ya que la inmensa mayoría recibió una dosis total de 50.4 Gy.

El escaso número de eventos hace que se puedan elegir menos variables para el análisis multivariante; y en algunos subgrupos, el escaso número de pacientes hará que la realización del estudio estadístico multivariante sea más dificultosa, así como puede llegar a ser poco concluyente.

En nuestro estudio observamos pocos casos de respuesta patológica completa, lo cual podría alterar nuestros resultados estadísticos.

El número elevado de diferentes esquemas de tratamiento quimioterápico adyuvante (debido a la evolución de dichos tratamientos) , así como por otro lado, las diferentes técnicas quirúrgicas de dicho tratamientos que harán, también, difícil la interpretación de ciertos resultados.

5. PLAN DE TRABAJO

Nadie puede llegar a la cima armado sólo de talento. Dios da el talento y el trabajo transforma el talento en genio.

Anna Pavlova (1881-1931)

Bailarina rusa.

1. Estudio de del tema.
2. Selección de pacientes y aplicación de tratamientos de radioterapia concomitante de manera neoadyuvante (2003- 2013)
3. Recogida de datos de los pacientes tratados en el Hospital Regional Universitario Carlos Haya, mediante radioquioterapia concomitante (enero 2003- diciembre 2012).
4. Análisis de los datos (marzo 2016- agosto 2016):
 - a. Estudio descriptivo y análisis de las supervivencias.
 - b. Estadística analítica.
 - c. Análisis bivariable.
 - d. Analisis multivariable de las variables más relevantes.
 - e. Interpretación de resultados.
5. Conclusiones del estudio (Septiembre 2016).
6. Redacción y elaboración de la tesis (Julio 2015- septiembre 2016).

6. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS

Al carro de la cultura española le falta la rueda de la ciencia.

*Santiago Ramón y Cajal (1852-1935)
Médico español premio Nobel de Medicina.*

Al establecer las variables más relevantes en los pacientes con cáncer de recto tratados con radio/quimioterapia neoadyuvante podemos analizar los diversos patrones de respuesta, así como observar los mejores resultados funcionales tras el tratamiento quirúrgico y el control local proporcionado por ellos.

Además de poder vislumbrar el tratamiento neoadyuvante más adecuado.

7. RESULTADOS

*Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado. Un
esfuerzo total es una victoria completa.*

***Mahatma Gandhi 1869-1948
abogado, pensador y político hinduista***

a) Estudio descriptivo.

Entre enero de 2003 y enero de 2013, en el servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Regional Universitario Carlos Haya, se seleccionaron todos los pacientes que recibieron tratamiento radioquimioterápico con intención neoadyuvante para cáncer de recto. El número total fue de 228 pacientes.

De los 228 pacientes, 152 (67.7%) eran hombres y 74 (32.5%) mujeres.

Tratamiento radioquimioterápico con intención neoadyuvante.

Todos los pacientes recibieron tratamiento radioquimioterápico con intención neoadyuvante por cáncer de recto.

Este tratamiento fue suministrado entre enero de 2003 y enero de 2013 y la media de edad de los pacientes era de 63.2 años (con una mediana de 67 años y una desviación estándar de 11.48).

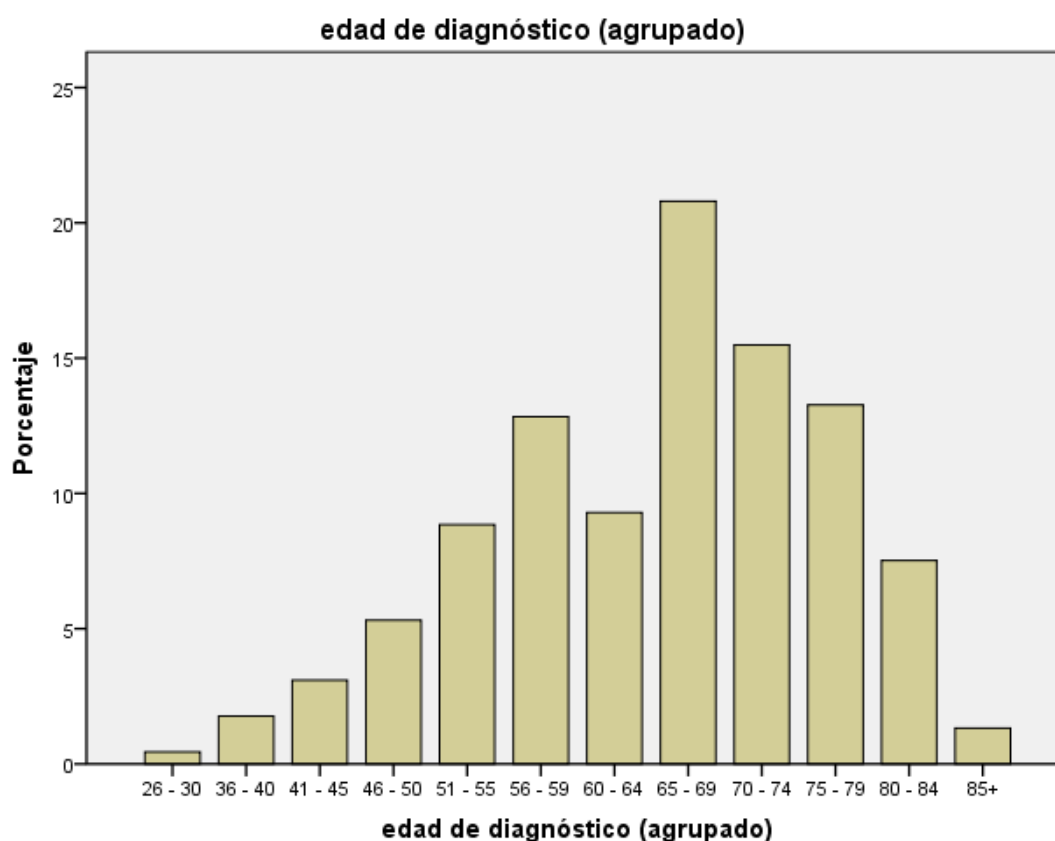


Figura 15. Representación gráfica de la frecuencia según el grupo de edad agrupado.

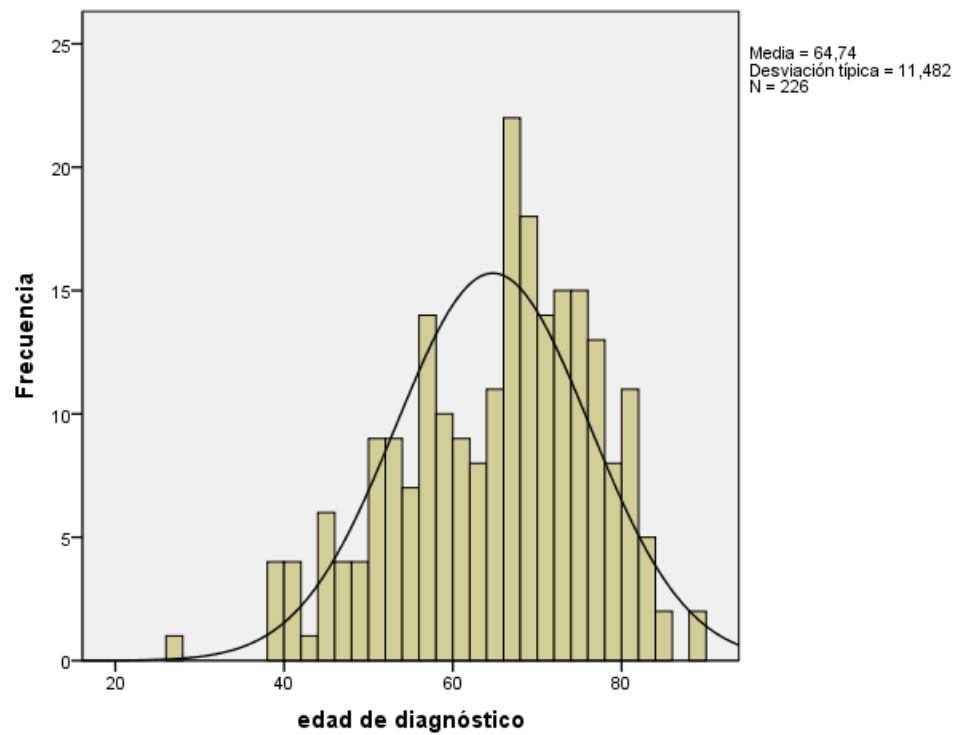


Figura 16. Representación gráfica de la frecuencia según la edad.

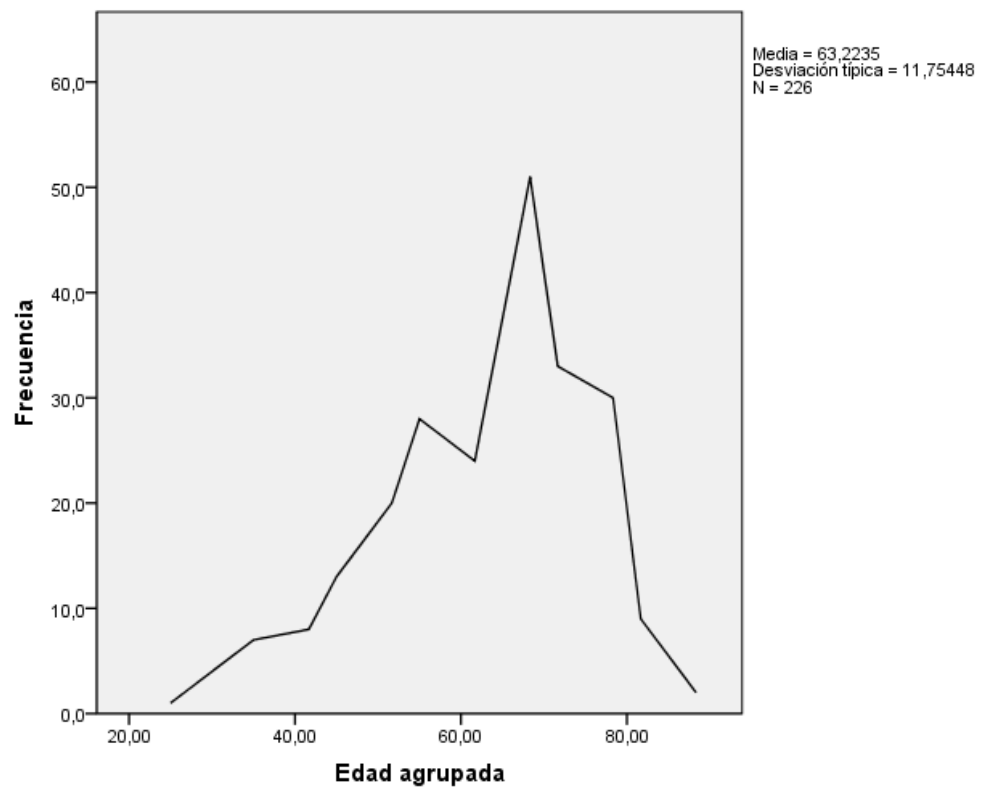


Figura 17. Distribución gráfica de la frecuencia de edades.

Los pacientes tuvieron la siguiente distribución según la distancia al margen anal por endoscopia: 111 pacientes (48.7%) a menos de 6 cm, 99 pacientes (43.4%) a más de 6 cm. La histología fue de adenocarcinoma en 203 (89.8%) de los pacientes mientras que 23 pacientes (10,2%) fueron casos perdidos por el sistema. El grado de diferenciación histológica fue desconocido en 44 pacientes (19.3%), bien diferenciado en 98 pacientes (43%), moderadamente diferenciado en 52 pacientes (22.8%) e indiferenciado en 8 pacientes (3,5%).

La distribución previa al tratamiento por estadio fue la siguiente: IIA en 128 pacientes (56,1%), IIB en 10 pacientes (4,4%), IIIBa 79 pacientes (36.4%), IIIBb 6 pacientes (2,6%) y 5 pacientes (2.1%) perdidos por el sistema. Por otro lado 202 pacientes (88.6%) presentaban un estadio T3, 16 pacientes (7.2%) presentaban estadio T4; así como la distribución ganglionar: N0 en 138 (60.5%) pacientes, 79 pacientes (34.6%) N1 y 1 paciente (0.4%) presentaba un estadio N2.

Los pacientes fueron tratados de forma neoadyuvante con radioterapia y quimioterapia concomitante. La dosis de radioterapia recibida fue de 45 Gy en 167 pacientes (73.9%) con boost hasta 50.4 Gy en 59 pacientes (25.9%).

El esquema de quimioterapia fue Tegafur en 63 pacientes (27,6%), Capecitabina en 148 pacientes (64,9%) y 17 pacientes (7.5%) no recibió ningún tipo de tratamiento quimioterápico neoadyuvante.

En cuanto a toxicidad aguda lo más frecuente fue la toxicidad gastrointestinal, donde el grado 3 o más se presentó en 2 pacientes, el 0,9% y grado 2 o menos en el resto de los pacientes (215 pacientes, 94.3%).

El 89,4% de los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente posteriormente al tratamiento neoadyuvante, donde el tratamiento quirúrgico fue:

- Resección anterior baja (RAB) en 94 pacientes (41.2%),
- Resección anterior ultrabaja (RAuB) en 9 pacientes (3.9%),
- Amputación abdómino-pélvica (AAP) 94 pacientes (41.2%),
- Resección endoanal (Rendo) 1 paciente (0.4%),
- Colostomía 3 pacientes (1.3%).

Tras la cirugía se identificaron márgenes positivos en 2 pacientes (0,8%) y márgenes libres en 81 pacientes (35,8%), hay 143 (63,3 %) pacientes de los que se desconocen los datos. Dados nuestros resultados suponemos que se trataban de pacientes con márgenes de resección negativos.

Características de los pacientes.

	Número	Porcentaje
Sexo		
Mujeres	74	32.4
Hombres	152	67.5
Media/mediana edad	64.74/67 (desviación típica 11.483)	
Histología		
Adenocarcinoma	203	89.8
Perdidos	23	10.2
Grado de diferenciación		
Desconocido	44	19.3
Bien diferenciado	98	43
Moderadamente diferenciado	52	22.8
Indiferenciado	8	3.5
Estadio		
T3	202	88.6
T4	16	7.2
N0	138	60.5
N1	79	34.6
N2	1	0.4
IIA	128	56.1
IIB	10	4.4
IIIBa	79	36.4
IIIBb	5	2.1

Toxicidad gastrointestinal		
G1	116	51.3
G2	90	39.8
>G3	2	0.8
Dosis Radioterapia		
45Gy	167	73.9
50.4 Gy	59	25.9
Quimioterapia		
Si	211	93.4
No	15	6.6
Utefos	63	27.6
Xeloda	148	64.9
Cirugía		
R0	81	35.8
R1	2	0.8
Cirugía realizada		
RAB	94	41.2
RAuB	9	3.9
AAP	94	41.2
REndoanal	1	0.4
Colostomía	3	1.3
Respuesta completa		
Si	28	12.3
No	174	76.3
Down staging		
Si	119	52.2
No	82	36
Quimioterapia adyuvante		
Si	135	59.7
No	56	24.8
Recidiva		
Si	34	14.9
No	153	67.1
Locorregional	9	3.9
A distancia	25	11

Tratamiento recaída		
Ninguno	1	7.7
Cirugía	3	23.1
Quimioterapia	5	38.5
Cirugía+Quimioterapia	4	30.8

Tabla 5 Características de los pacientes.

b) Estadística analítica.

Tras realizar el análisis bivariante de las variables anteriores se observó que los pacientes con respuesta patológica completa o downstaging tras el tratamiento con radioquimioterapia asociaban una mayor supervivencia global, siendo ambos resultados estadísticamente significativos.

Del mismo modo, estos pacientes, presentaban un mayor control local, lo cual se demostró porque en el caso de aparecer recidiva esta se produce a distancia. Hecho coincidente con los resultados hallados en la literatura, donde la mayoría de las recidivas se presentaron en forma de metástasis a distancia.

	Recidiva		Localización recidiva	
	No	Si	Local	Distancia
Respuesta patológica completa	(p 0.033)		(p 0.042)	
No	125	33	9	24
Si	26	0	0	0
Downstaging	(p 0.045)		(p 0.037)	
No	58	19	4	15
Si	93	13	5	8

Tabla 6 Relación de las respuestas patológicas y down staging con la presencia de recidiva y localización de la misma.

Por otro lado, con respecto a la existencia de recidiva local, las metástasis a distancia y los exitus debido a la enfermedad, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas; a excepción la dosis de radioterapia (donde se observó un menor número de recidivas en el grupo de pacientes que recibieron una dosis total de 50.4 Gy, p 0.035).

En cuanto a las muertes debidas a la enfermedad se observa que, tanto los pacientes que habían recibido tratamiento neoadyuvante con capecitabina, como los que habían presentado disminución del estadio tras el tratamiento neoadyuvante, presentan un menor número de muertes debidas a esta ($p < 0.05$).

	RECIDIVA LOCAL	METÁSTASIS	MCE
Localización			
<6cm margen anal	2.7%	12.6%	9%
>6cm margen anal	6.1%	9.1%	8.1%
Estadio pretto			
<IIb	3.6%	10.1%	8%
>IIb	4.7%	12.9%	9.4%
Dosis RT			
45Gy	5.4%	13.2%	11.4%
50.4Gy	0%**	5.1%	0%
QT concomitante			
Utefos	4.8%	14.3%	11.1%
Xeloda	4.1%	10.8%	8.1%*
Respuesta completa			
Si	0%	0%	0%
No	5.2%	13.8%	10.9%
Down staging			
Si	4.2%	6.7%	5%
No	4.9%	18.3%	15%**

Tabla 7. Relación estadística entre las diferentes variables y los distintos endpoints. ** p< 0.05

Con un valor de la p igual 0.1 se observó que cuando la localización de la recidiva se presentaba como metástasis a distancia, esta se asociaba a una menor supervivencia global, así como los pacientes que presentaban tumores más indiferenciados se asociaban a una menor supervivencia libre de enfermedad.

De esta forma, de dichos resultados podemos extraer la conclusión de que son significativamente relevantes para la supervivencia global: la existencia o no de recidiva y la localización de la misma. Y, en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad, sólo el grado de diferenciación parece significativo.

c) Descripción de los resultados del análisis univariante de supervivencia (Kaplan –Meier).

La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global fueron evaluadas desde el diagnóstico hasta la aparición del evento correspondiente (recidiva-recurrencia local/metástasis o exitus de cada paciente) y se cuantificaron en meses.

Para este análisis de dichas supervivencias se utilizó las curvas de Kaplan-Meier y la prueba log-rank.

Finalmente, un total de 157 pacientes seguía con vida al final del estudio (68.9%), de los cuales 145 (63.6%) sin enfermedad y 12 (5.3%) con enfermedad. De los pacientes que seguían vivos pero enfermos 2 lo hacían con enfermedad local y 10 con enfermedad a distancia.

Por otro lado, 29 pacientes habían fallecido (31%), de los cuales 10 (4.4%) lo hicieron sin enfermedad y 19 (8.3%) con enfermedad. En este caso, de los pacientes que fallecieron estando enfermos 7 lo hicieron con enfermedad local y 12 con enfermedad a distancia.

	<i>Vivos</i>	<i>Fallecidos</i>
Sin enfermedad	145	10
Enfermedad local	2	7
Enfermedad a distancia	10	12

Tabla 8: Relación de los pacientes que viven o fallecen con la existencia de enfermedad. Esta relación fue estadísticamente significativa $p < 0.001$

Supervivencia Global.

La supervivencia global (SG) a los diez años presentaba una mediana de 98,856 meses con un intervalo de confianza (IC) del 95% entre 92,896- 104,816 meses. A los 5 años fue del 93.9% y a los diez años resultó ser del 87%.

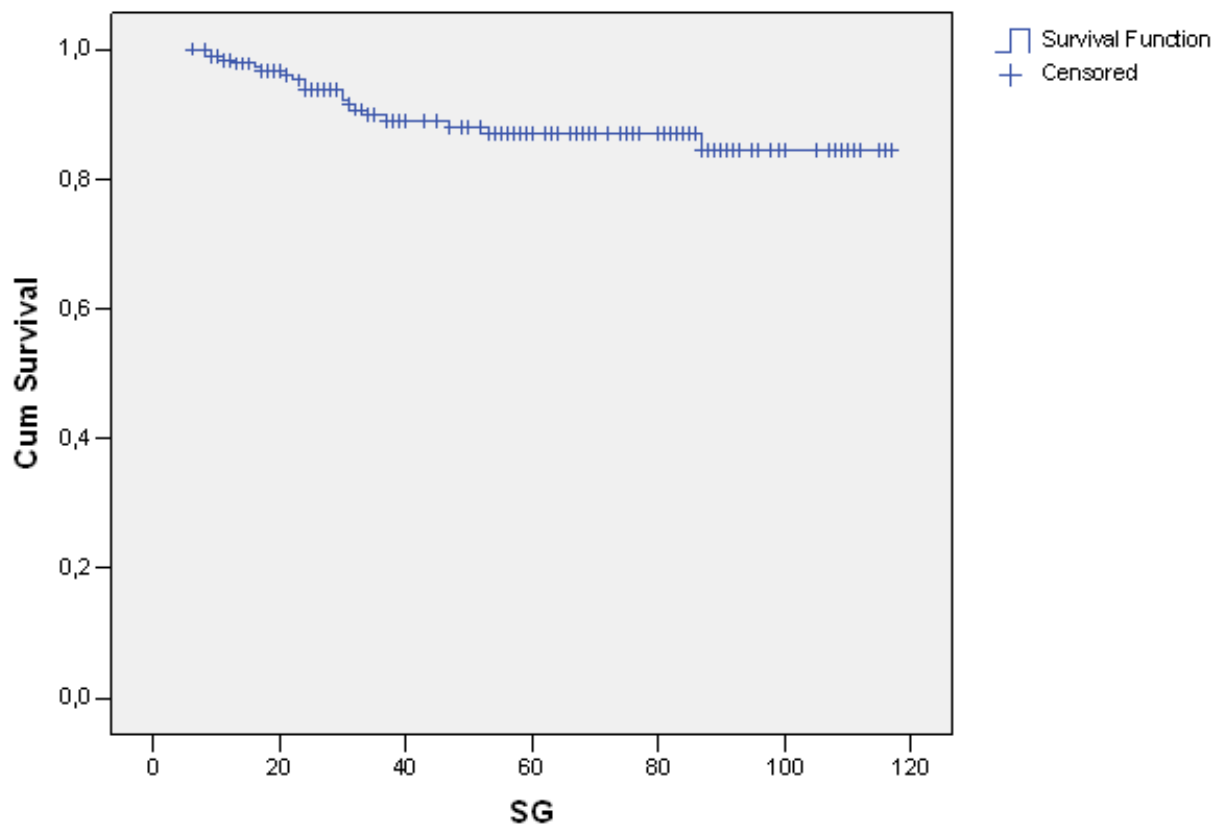


Figura 18. Curva de Kaplan Meier de supervivencia global de la serie desde el fin del tratamiento radioterápico.

En cuanto al grado de diferenciación, el estadio tumoral anterior al tratamiento (igual que el estudio del estadio T y N por separado) y el down staging, así como la presencia o no de la recidiva y la localización de la misma mostraron resultados estadísticamente significativos.

	SG en meses	Grado de significación
Grado de diferenciación		
Desconocido (83.3%)	87.6	p = 0.018
Bien (89.5%)	104.4	
Moderado (83.3%)	96	
Indiferenciado (50%)	55	
Estadio pretratamiento		
IIA (87.3%)	103.7	p = 0.025
IIB (70%)	52.2	
IIIBa (84.4%)	75.1	
IIIBb (60%)	59	
Según la N (N0/N1)	103 (N0) vs 85 (>N1)	p = 0.028
Estadio post-tratamiento		
Según la pT		p= 0.02
pT0 (92%)	92.1	
pT1 (93.8%)	109	
pT2 (92.1%)	99.3	
pT3 (75.7%)	88.2	
pT4 (57.1%)	57.8	
Según la N		p= 0.00
pN0 (89.6%)	104.7	
pN1 (67.6%)	76.5	
pN2 (84.6%)	80.9	
Down staging		
Si (90.8%)	105.1	p = 0.015
No (75.6%)	89.4	

Tabla 9. Supervivencia global según las características de la enfermedad y su respuesta al tratamiento.

Al analizar la supervivencia en función del grado de diferenciación de la enfermedad se observó que existía una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.018$) entre los pacientes con tumores más diferenciados respecto a los que presentaban un grado de indiferenciación mayor.

La supervivencia media en el grupo de los pacientes con tumores bien diferenciados resultó ser de 104,46 (n 95) meses de media, en los tumores moderadamente diferenciados la supervivencia global se mostró de 96.01 meses (n 48) y en los pacientes que presentaban tumores indiferenciados la supervivencia global se encontró en una media de 55.12 meses (n 8).

En nuestra muestra, encontramos un grupo de 36 pacientes en los cuales no disponemos de histología demostrable y que han sido clasificados como desconocidos. En este caso, estos pacientes presentan una supervivencia global de 87.64 meses. Lo cual puede deberse a que muchos de ellos presentaron grados de diferenciación más favorables.

Si observamos esto en la curva Kaplan Meier, existe cierta separación favorable al grupo con mayor grado de diferenciación, en comparación con los pacientes que presentaban tumores indiferenciados o moderadamente diferenciados.

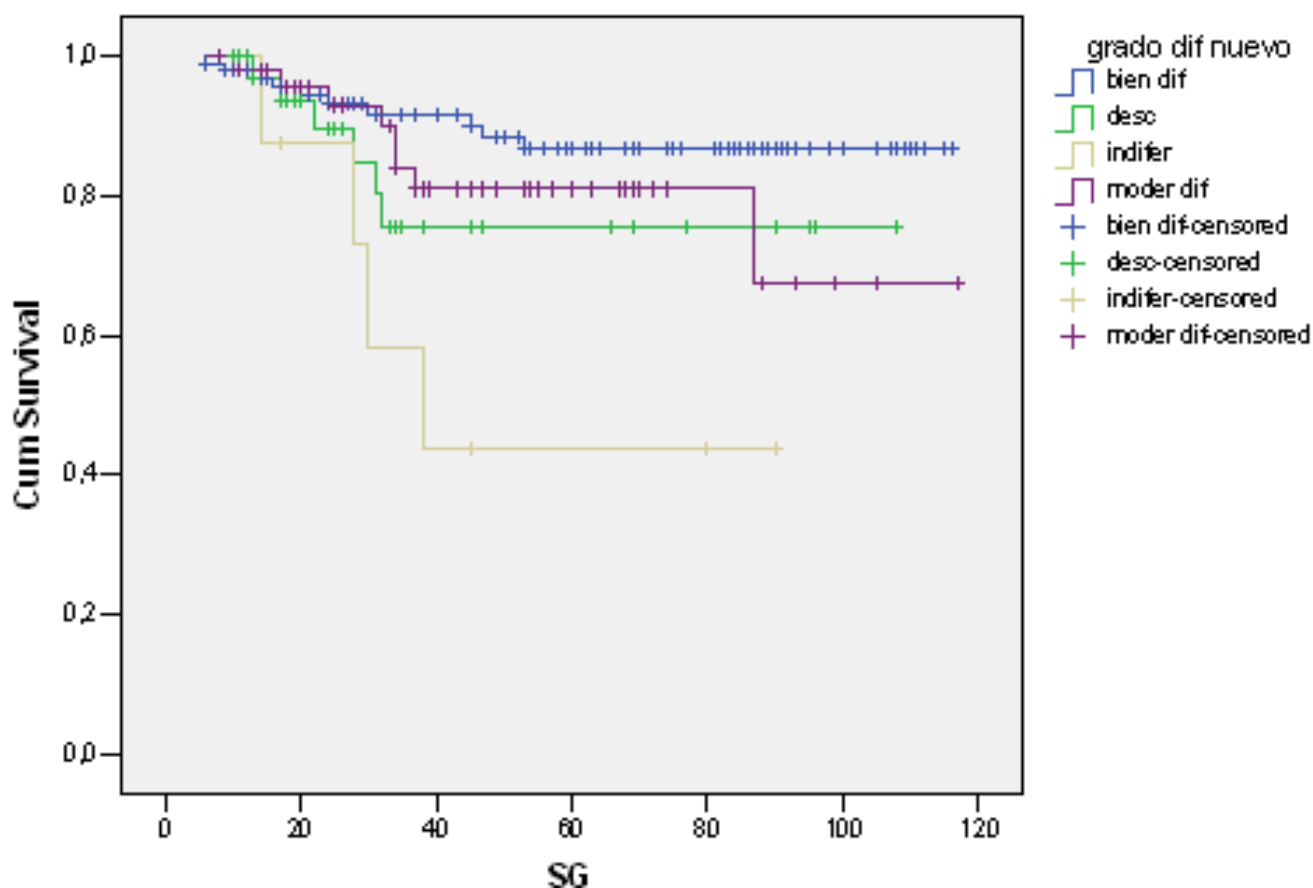


Figura 19. Curva de Kaplan Meier de supervivencia global según el grado de diferenciación.

Según nuestros resultados, los pacientes con un estadio más precoz antes del inicio del tratamiento tendrían una mayor supervivencia que los pacientes con estadios más avanzados.

De esta forma, los pacientes con un estadio pre-tratamiento IIA presentaron una supervivencia global de 103.71 meses, los pacientes con estadio IIIBa una supervivencia de 75.13 meses y los pacientes con un estadio IIIBb una supervivencia global de 59.00 meses. El valor de la p fue de 0.025.

Sin embargo, los pacientes con estadio pre-tratamiento IIB son los que peor supervivencia global ha demostrado, siendo esta de 52.24 meses. Estos resultados pueden ser debidos al escaso número de pacientes con estadio IIB (n 10).

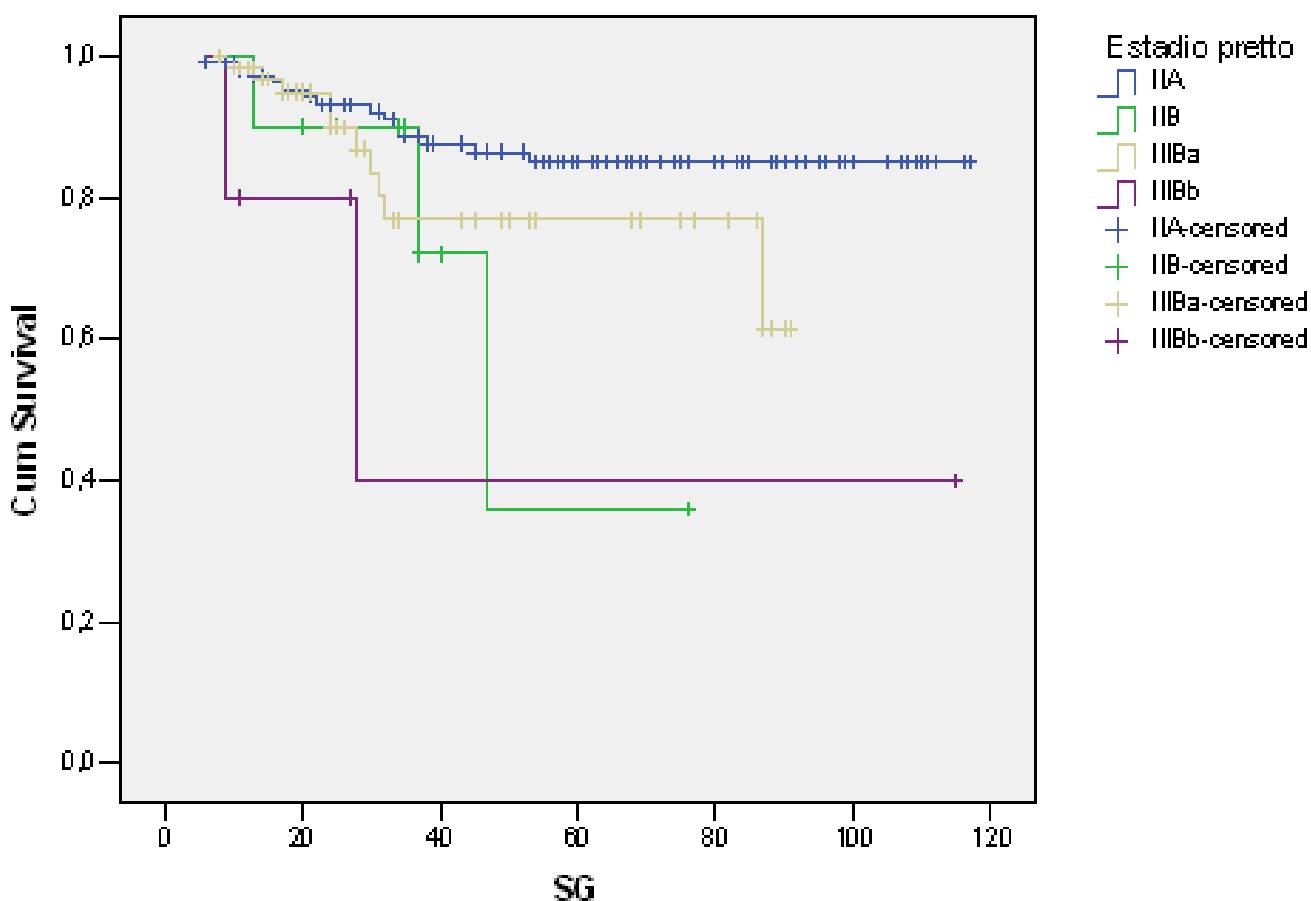


Figura 20. Curva de Kaplan Meier de supervivencia global según el estadio pretratamiento.

De hecho, cuando separamos los pacientes de forma dicotómica entre los pacientes con estadio tumoral pretratamiento mayor o menor de IIB, los resultados obtenidos son de una curva donde la tendencia de supervivencia es inferior en los pacientes con estadios más avanzados, aunque el valor de significación en este caso es de 0.08).

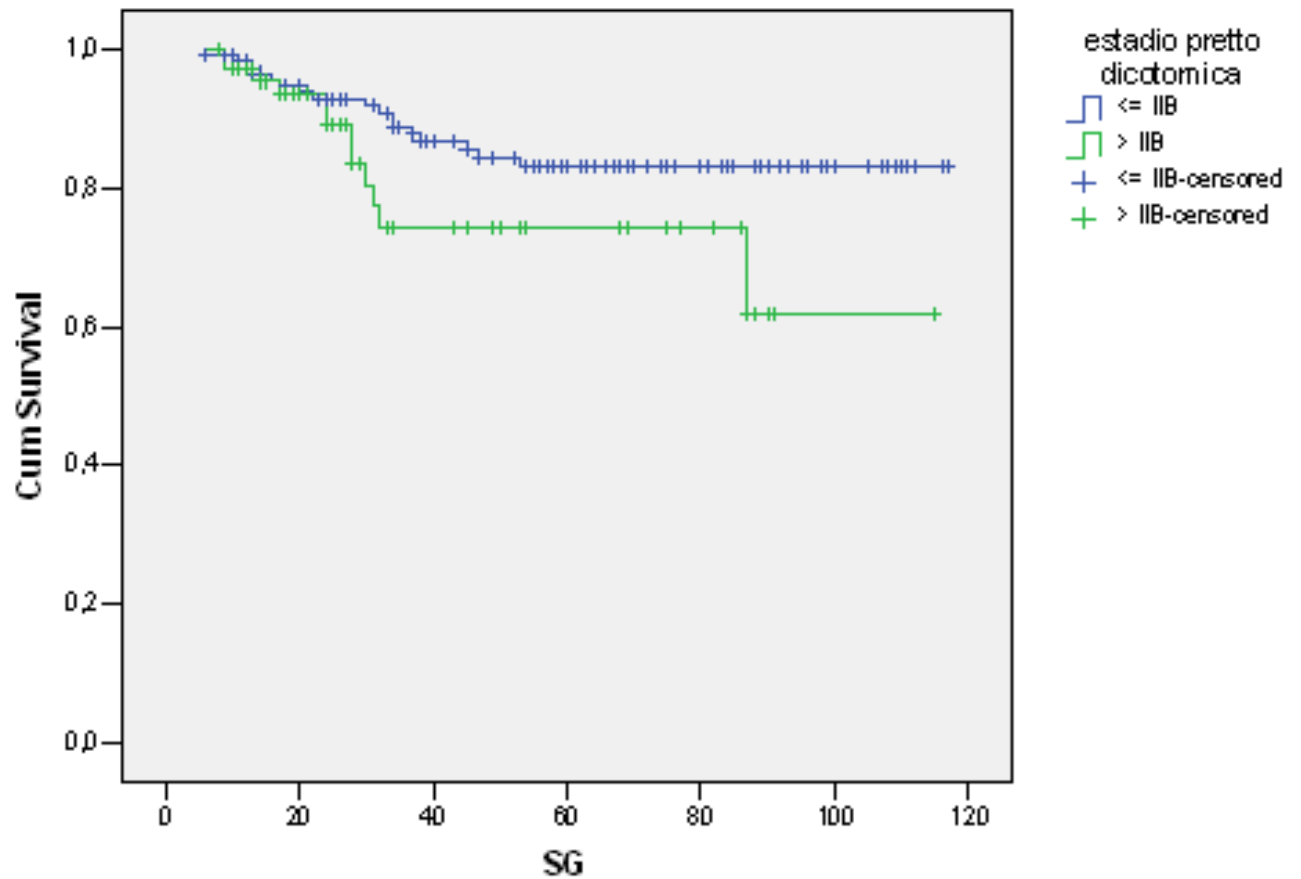


Figura 21. Curva de Kaplan Meier de supervivencia global según el estadio pretratamiento dicotómica.

Incluso cuando analizamos de forma separada el estadio ganglionar (cN) de forma encontramos una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la supervivencia global. Esto nos orienta a que el estadio ganglionar tiene suma importancia en cuanto al pronóstico de los pacientes.

Los pacientes con ausencia de ganglios afectados en las pruebas de imagen presentaron una supervivencia global de 103 meses, mientras que los pacientes con estadio ganglionar cN1 o superior tuvieron una supervivencia de 85.6 meses (p 0.028).

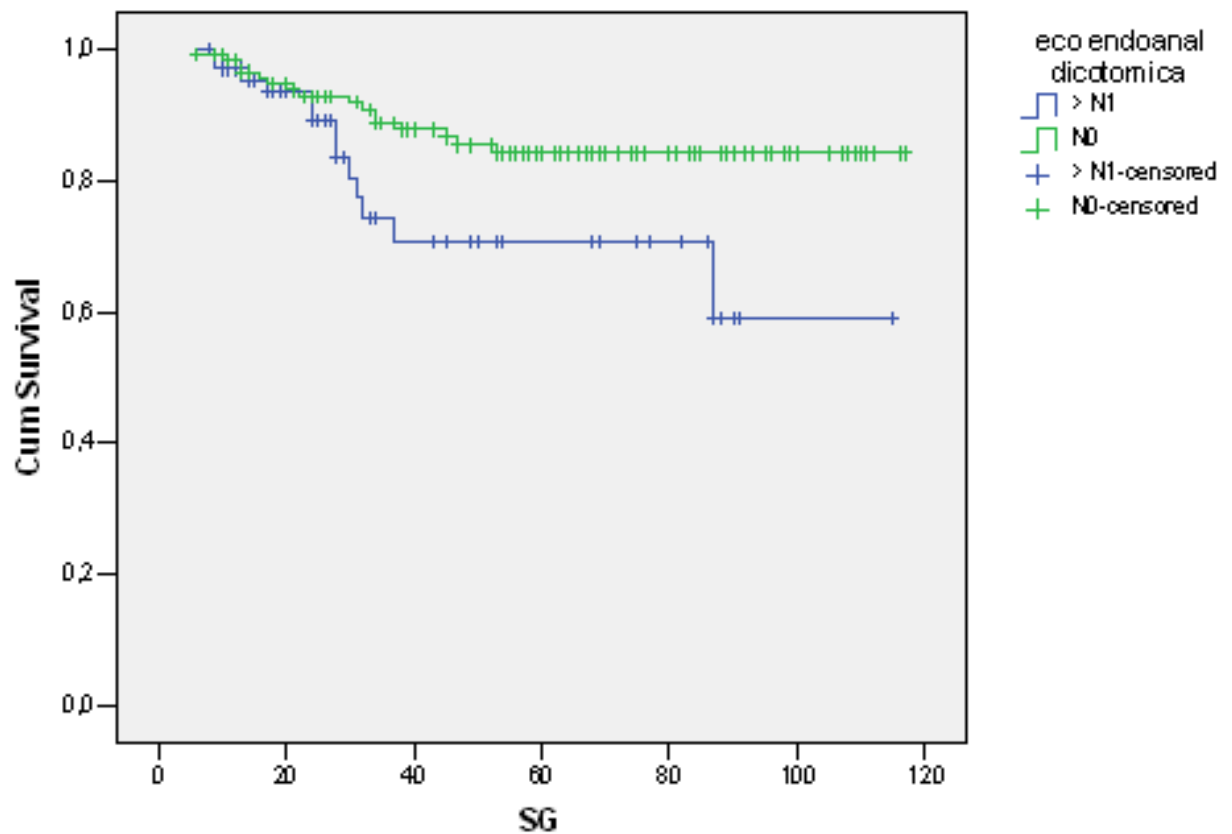


Figura 22. Curva de Kaplan Meier de supervivencia global según el estadio ganglionar (cN) pretratamiento dicotómica.

De la misma forma el estadio tumoral (pT) y ganglionar (pN) obtenido en el momento de la cirugía, tras el tratamiento neoadyuvante, también resultaron significativos en cuanto a la supervivencia global.

En este caso, los pacientes con estadio pT1 tuvieron una supervivencia global de 109 meses, los pacientes pT2 de 99.36 meses, los estadio pT3 de 88.23 meses y los estadio pT4 57.85 meses. En este caso, los pacientes pT0 tuvieron 92.15 meses de supervivencia que, aunque es una supervivencia global razonable, no es la más elevada. Estos resultados podrían deberse al escaso número de pacientes que no presentaron evidencia de enfermedad en el momento de la cirugía. (p 0.002)

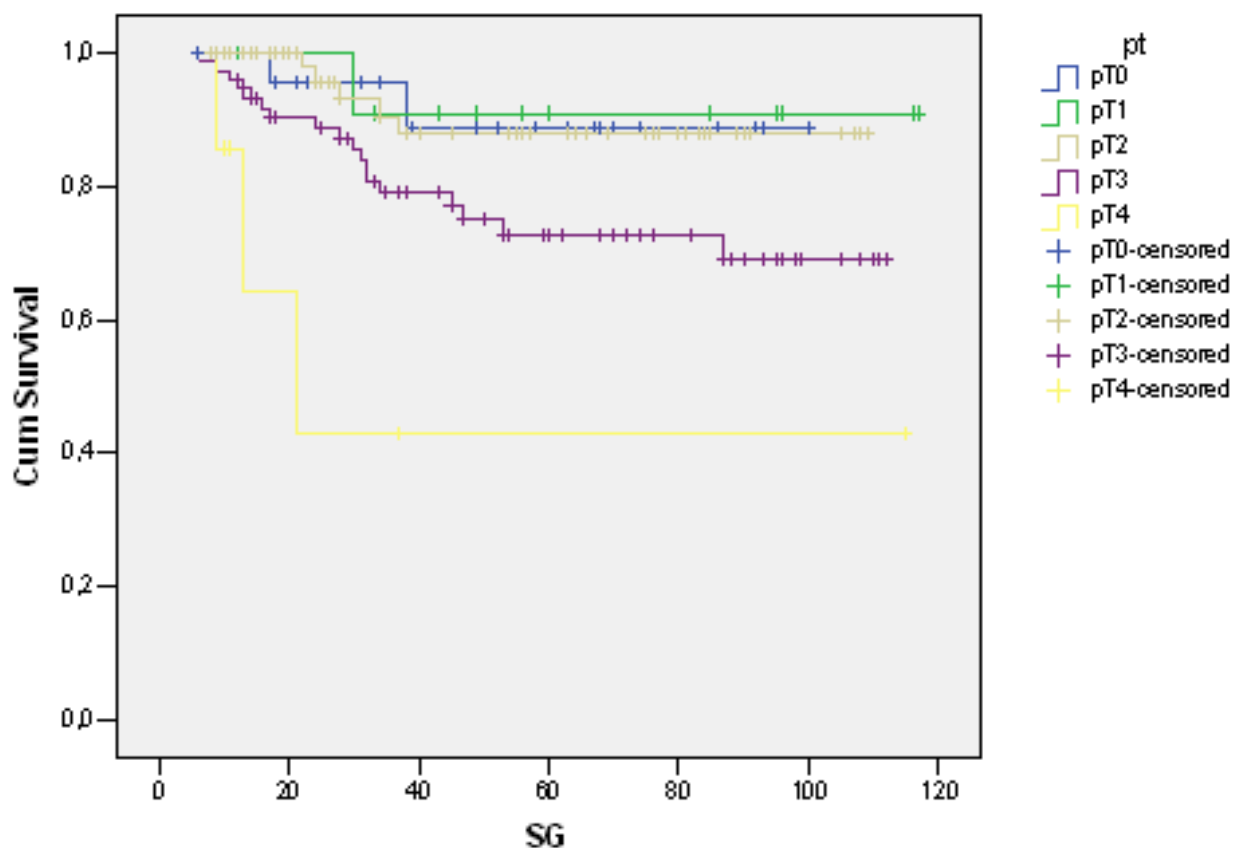


Figura 23. Curva de Kaplan Meier de supervivencia global según el estadio tumoral (pT) post-tratamiento.

En cuanto al estadio ganglionar de los pacientes tras el tratamiento quirúrgico, los resultados son confusos aunque significativos ($p < 0.00$).

Encontramos que, de esta forma, los pacientes con ganglios negativos (pN0) presentaron la mayor tasa de supervivencia global (104 meses), mientras que los pacientes pN1 presentaron supervivencia de 76.56 meses, los pN2 de 80.9 meses y los pN3 de 21 meses. Nuevamente estos resultados incoherentes podrían deberse al escaso número de pacientes en los casos de N1 y N3. Aunque, como veremos más adelante, el estadio ganglionar posterior al tratamiento neoadyuvante tiene un peso crucial en cuanto al pronóstico.

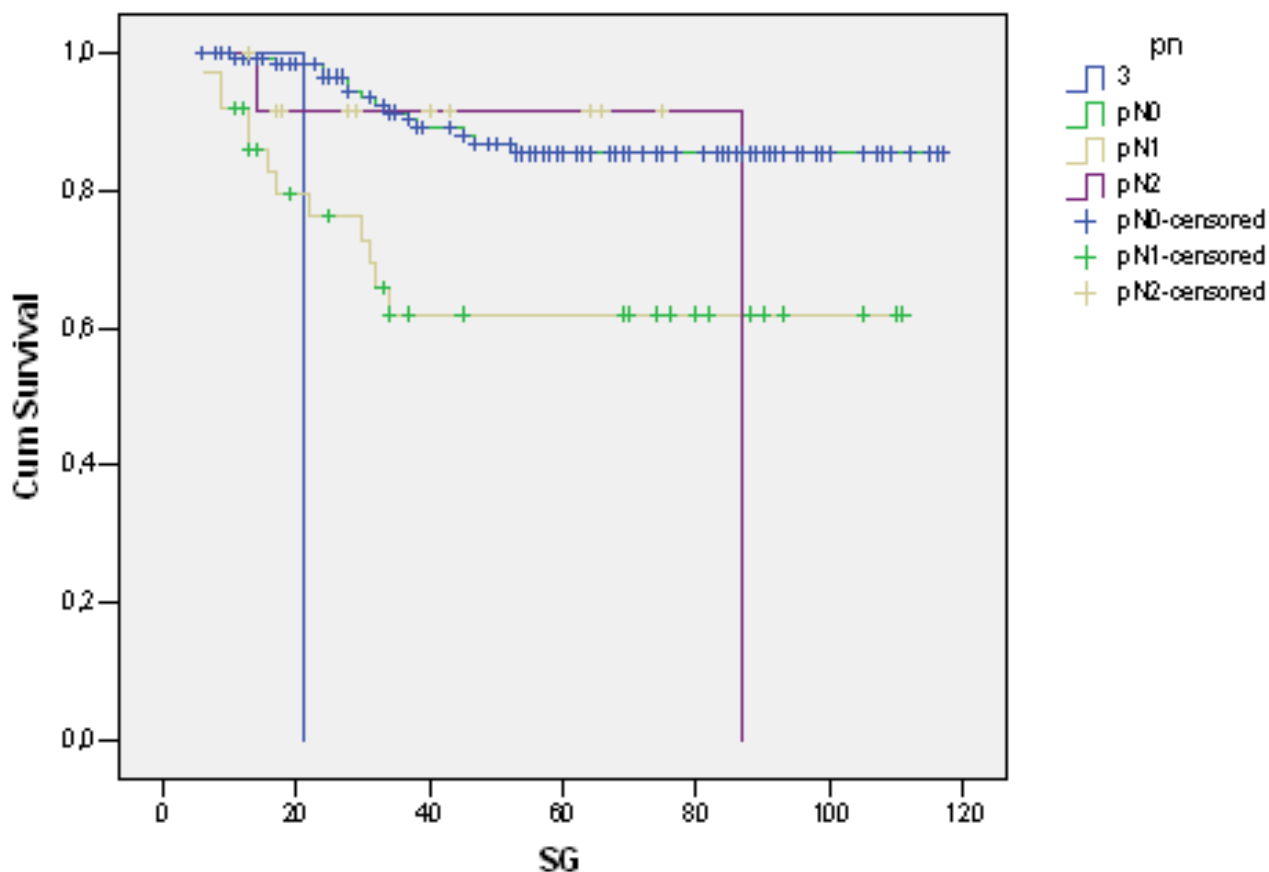


Figura 24. Curva de Kaplan Meier de supervivencia global según el estadio ganglionar (pN) post-tratamiento.

Cuando analizamos la supervivencia global según la presencia o no de down staging observamos que, como sería lógico pensar, los pacientes que presentan dicha disminución de estadio tienen, a su vez, una mayor supervivencia global y que estos resultados son significativos ($p 0.015$).

De esta forma, los pacientes que no presentan disminución del estadio en el momento de la cirugía obtienen una supervivencia global de 89.48 meses (n 78) mientras que, por el contrario, los pacientes que si lo hacen presentan una supervivencia global de 105.12 meses (n 107).

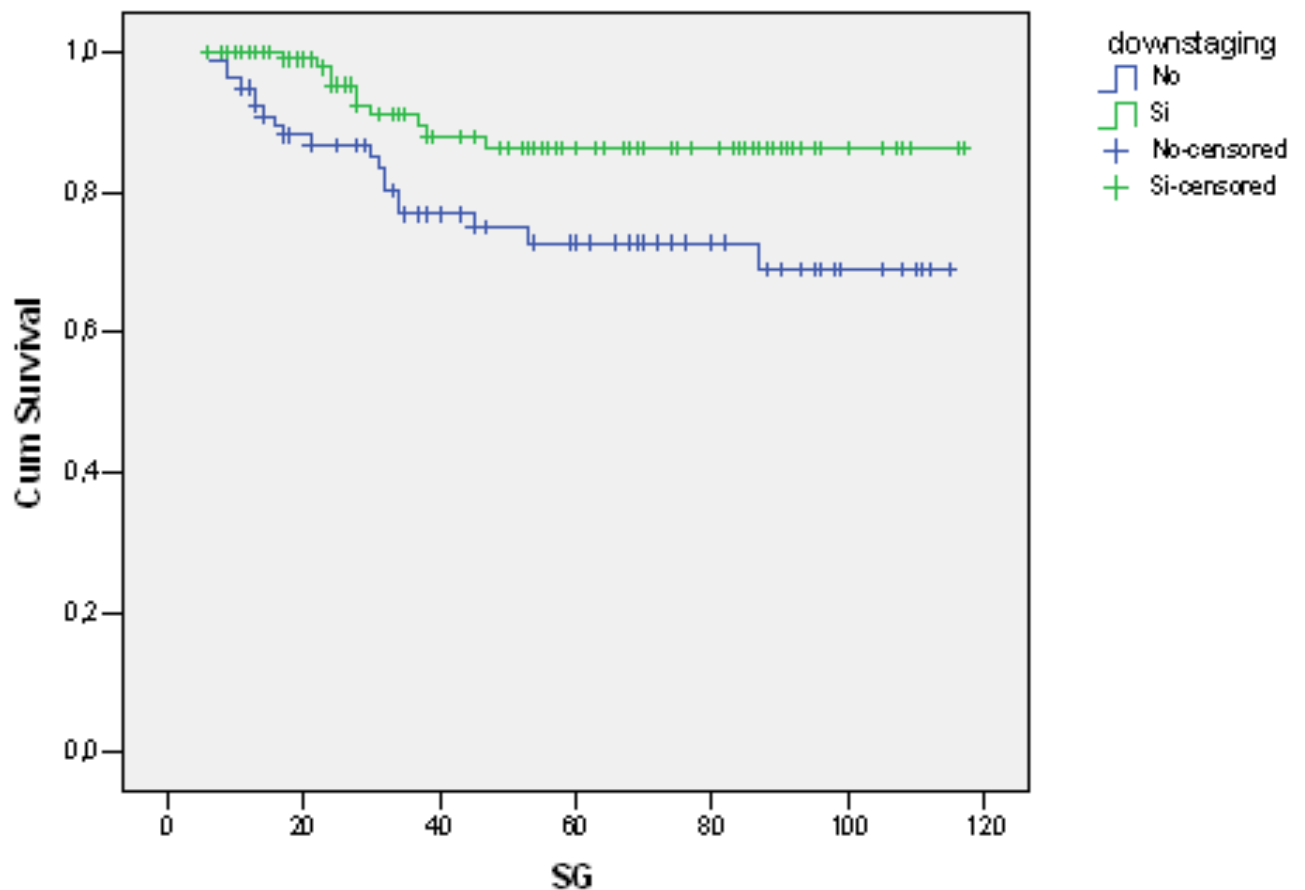


Figura 25. Curva de Kaplan Meier de supervivencia global según la presencia o no de down staging.

Finalmente, el resto de variables no resultaron ser significativas. Aunque si encontramos diferencias lógicas, como es el caso de la presencia o no de respuestas completas tras el tratamiento neoadyuvante.

Cuando se estudió la supervivencia global por subgrupos se observó que ni el sexo, la edad, la distancia de la enfermedad al margen anal, el tipo de quimioterapia, el tener los márgenes afectados después de la cirugía, ni haber presentado o no respuestas patológicas completas mostraban cambios en cuanto a la supervivencia global.

Como podemos observar, según los resultados obtenidos del análisis estadístico entre hombres y mujeres, las mujeres obtendrían una supervivencia global de 99.34 meses (n 61), en comparación con el de los hombres que presentarían una supervivencia de 97.31 meses (n 126). Estos resultados no fueron significativos (p 0.5).

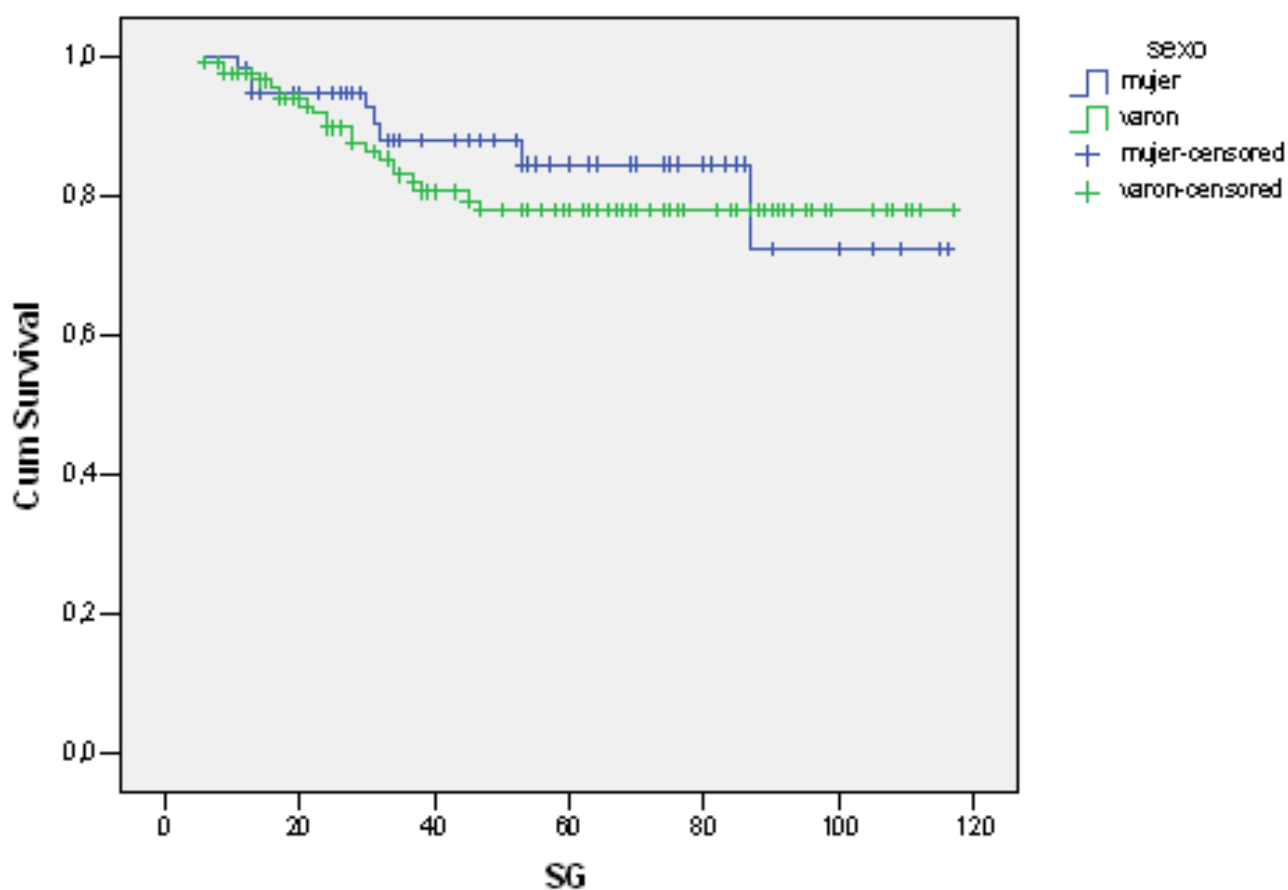


Figura 26: Curva de Kaplan Meier de supervivencia global de la serie según el sexo.

Por otro lado, los pacientes con edades inferiores a los 63.2 años presentaron un valor estimado de 100.52 meses de supervivencia (n 73), en comparación con los 96.81 meses de los pacientes de más de 63.2 años. Aunque estos valores no resultaron significativos ($p= 0.6$) podemos observar como existe cierta separación favorable en el grupo de pacientes de menor edad.

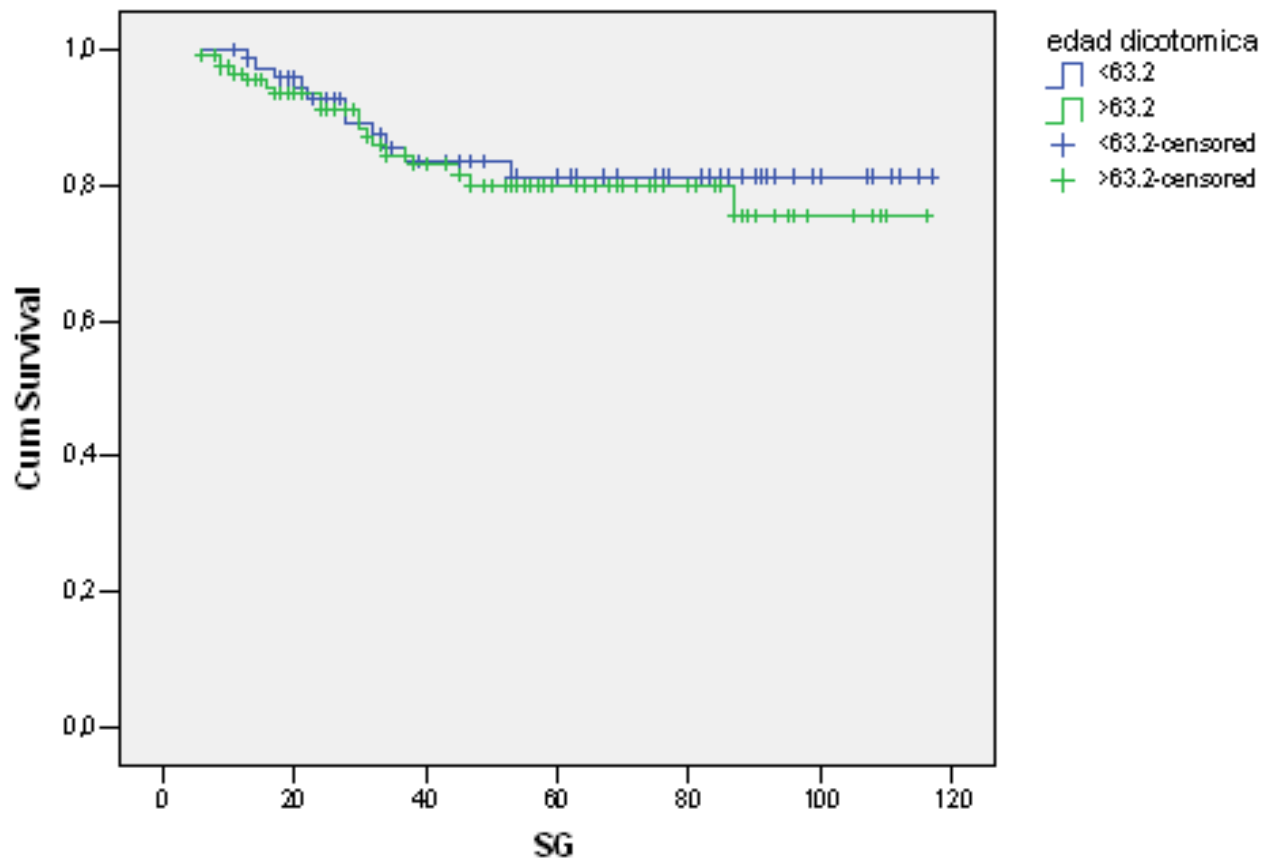


Figura 27. Curva de Kaplan Meier de supervivencia global de la serie según edad (representada de forma dicotómica).

Los pacientes con distancia al margen anal inferior a los 6 cm presentan una supervivencia global de 94.03 meses (n 98) en comparación con los pacientes con tumores de localización más alta, superior a 6 cm del margen anal que presentan una supervivencia global de 102.28 meses (n 87). Estos hallazgos no resultaron significativos (p 0.4).

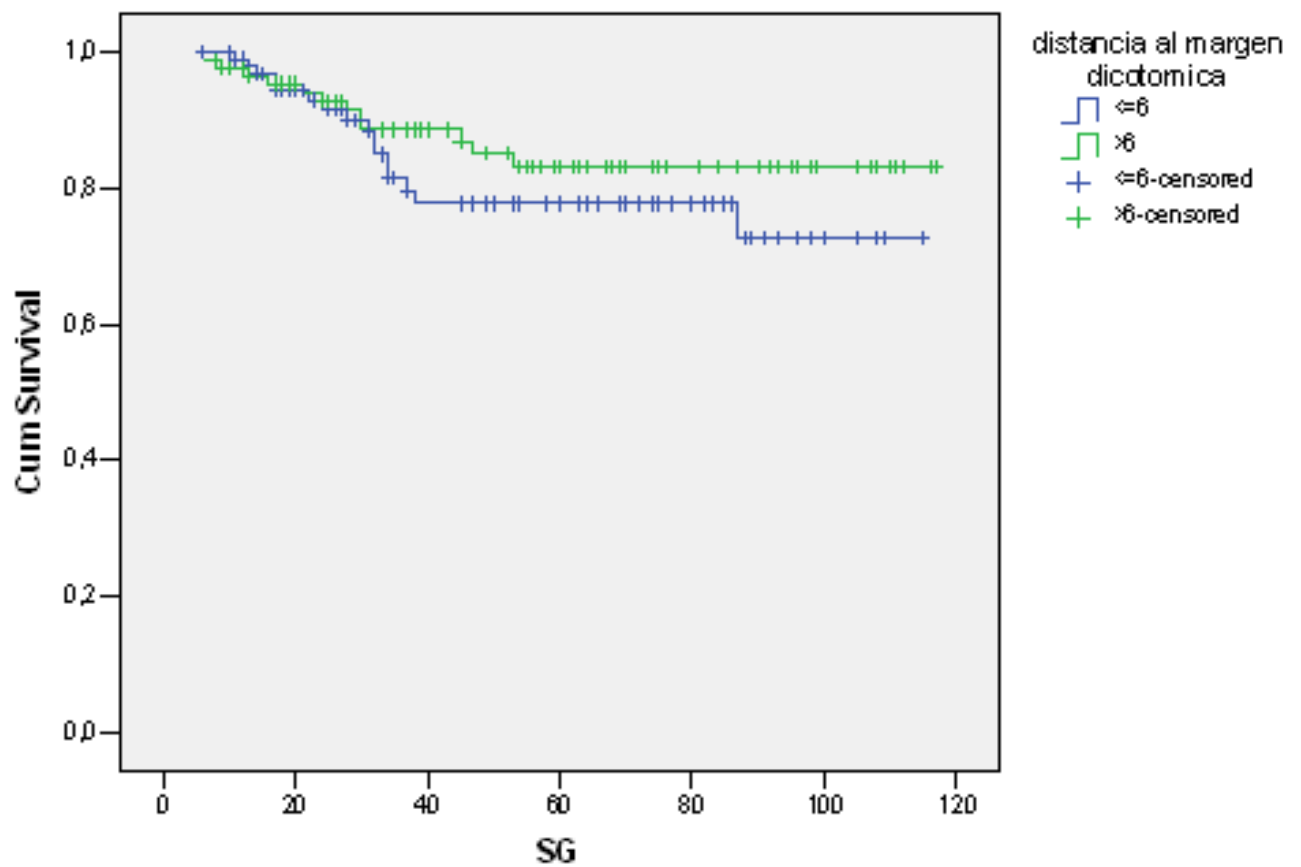


Figura 28. Curva de Kaplan Meier de supervivencia global de la serie según la distancia al margen anal.

En cuanto al tipo de quimioterapia concomitante recibida observamos que el grupo que recibió tratamiento con capecitabina (Xeloda®) (n 112) presentó una supervivencia global de 96.40 meses, en comparación con el grupo de pacientes tratados con tegafur (Utefos) (n 62) que presentó una supervivencia de 99.86 meses. Estos resultados tampoco resultaron ser estadísticamente significativos (p 0.9). Aunque los resultados son coherentes. Demostrando que tegafur se trata de un tratamiento efectivo en el tratamiento del cáncer de recto.

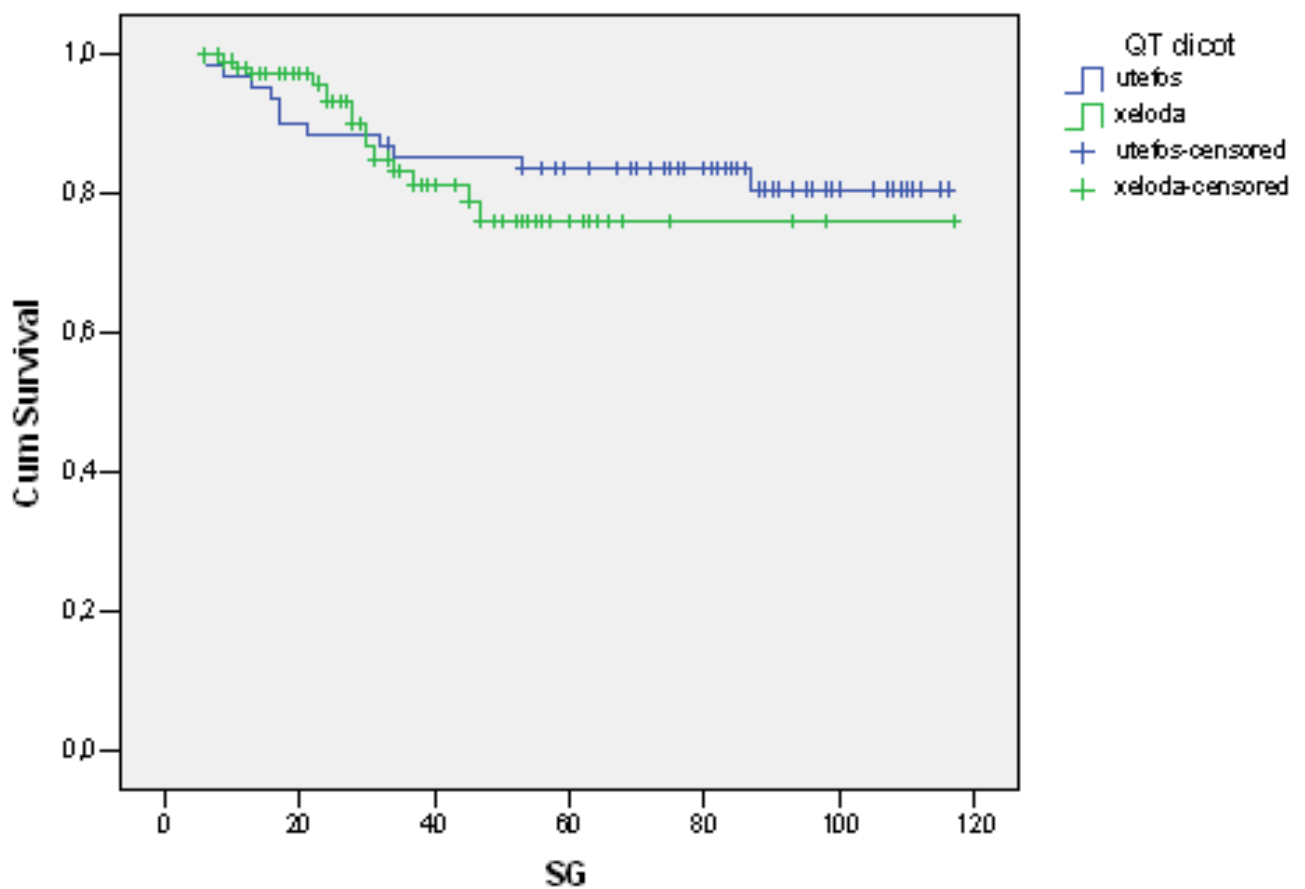


Figura 29. Curva de Kaplan Meier de supervivencia global de la serie según el tipo de quimioterapia recibida.

Como se citó previamente, presentar respuesta patológica completa después del tratamiento neoadyuvante mostró una supervivencia global de 92.73 meses (n 26), mientras que no presentar dicha respuesta patológica completa mostró una supervivencia global de 97.24 meses (n 159).

Nuevamente, como ya se avanzó en el inicio, estos resultados no fueron significativos (p 0.28). De hecho como sería lógico y, tal y como muestra la gráfica, la tendencia presentada sería la de una supervivencia global mayor en el grupo de pacientes que presentaron respuestas patológicas completas y no, como muestran nuestros resultados, en el caso contrario.

Estos resultados confusos podrían ser debidos a que existe una limitación en cuanto a que los pacientes censurados presentan mayor tiempo de supervivencia.

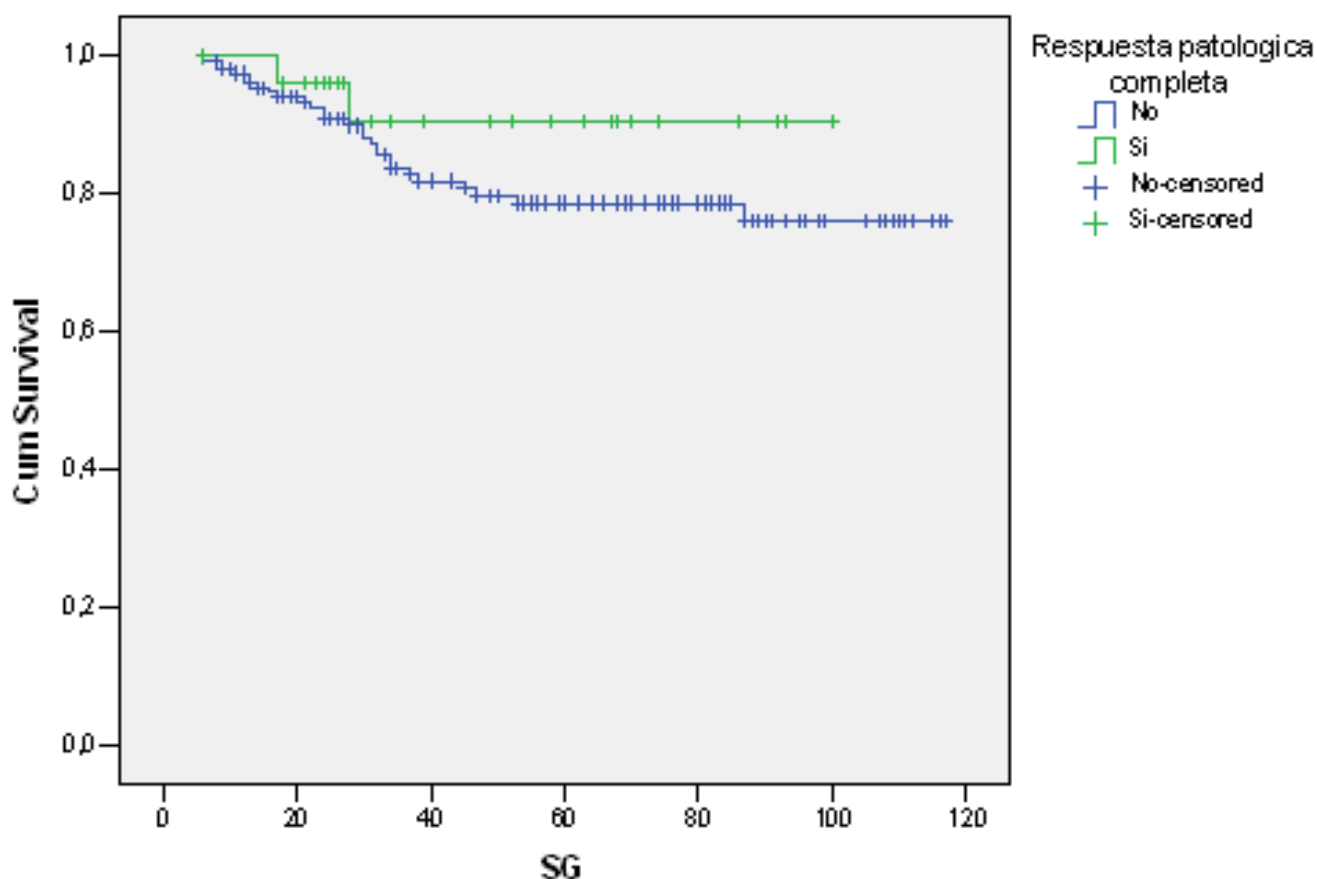


Figura 30. Curva de Kaplan Meier de supervivencia global de la serie según la respuesta patologica presentada.

En los casos de la dosis recibida de radioterapia, así como la afectación de márgenes después de la cirugía, todos los pacientes fueron censurados, lo cual nos impidió realizar el análisis estadístico.

Por otro lado se estudió si el hecho de presentar o no recidiva podría afectar a la supervivencia global. Los resultados resultaron significativos ($p = 0.00$) pero todos los pacientes fueron censurados. De hecho el número de pacientes que no recidivó fue de 156, mientras que el número de pacientes que si lo hizo fue de 33. Esta diferencia pudo distorsionar nuestros resultados.

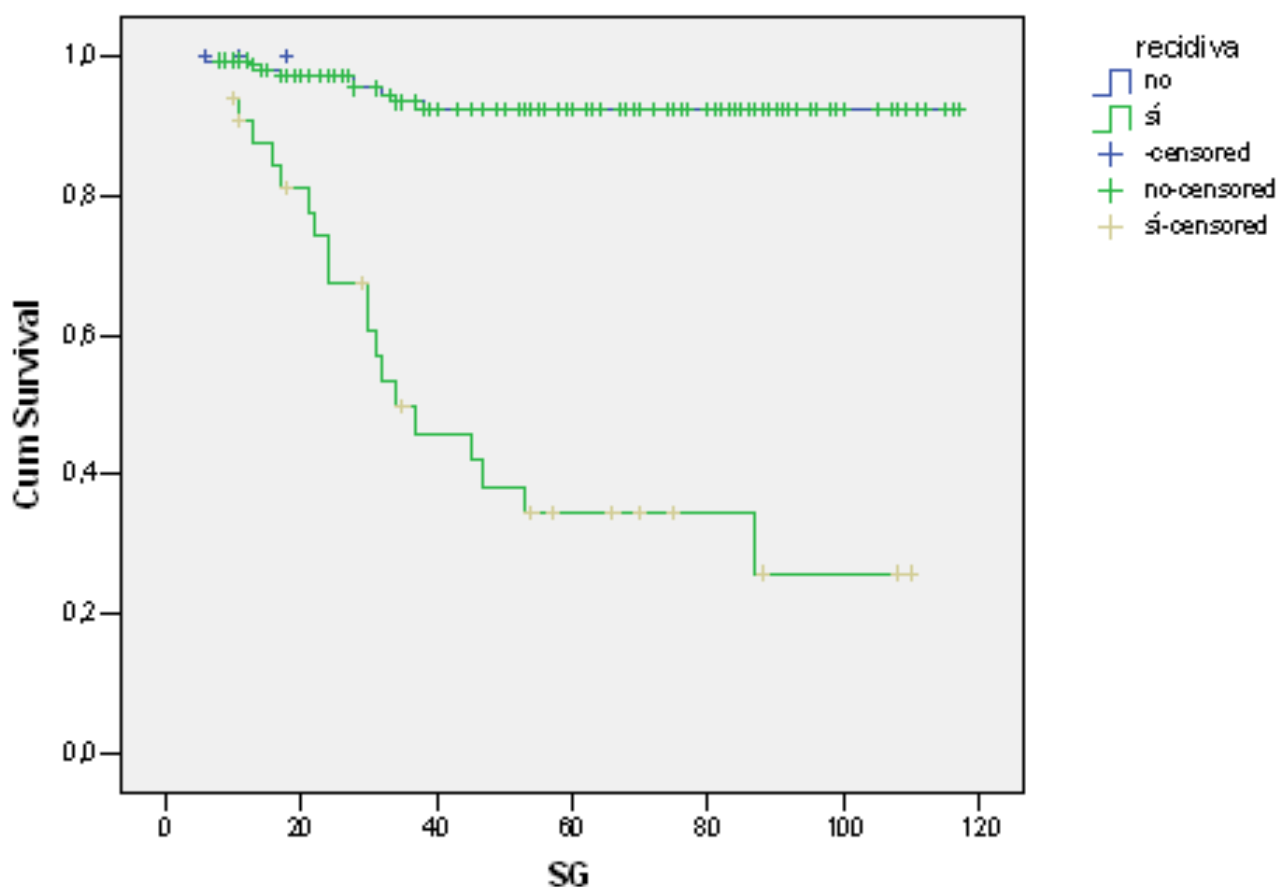


Figura 31. Curva de Kaplan Meier de supervivencia global de la serie según la presencia o no de recidiva.

En cuanto a la localización de la recidiva, cuando esta está presente, también influye en la supervivencia global. De este modo, los pacientes que no recidivaron presentaron mejor supervivencia global que los que sí lo hicieron.

Aunque en nuestro estudio parece que los pacientes con recidiva local tuvieron una supervivencia inferior a los que lo hicieron de forma locorregional. Nuevamente, estos resultados pueden estar distorsionados ya que el número de pacientes que recidivaron de forma local fueron sólo 9 del total.

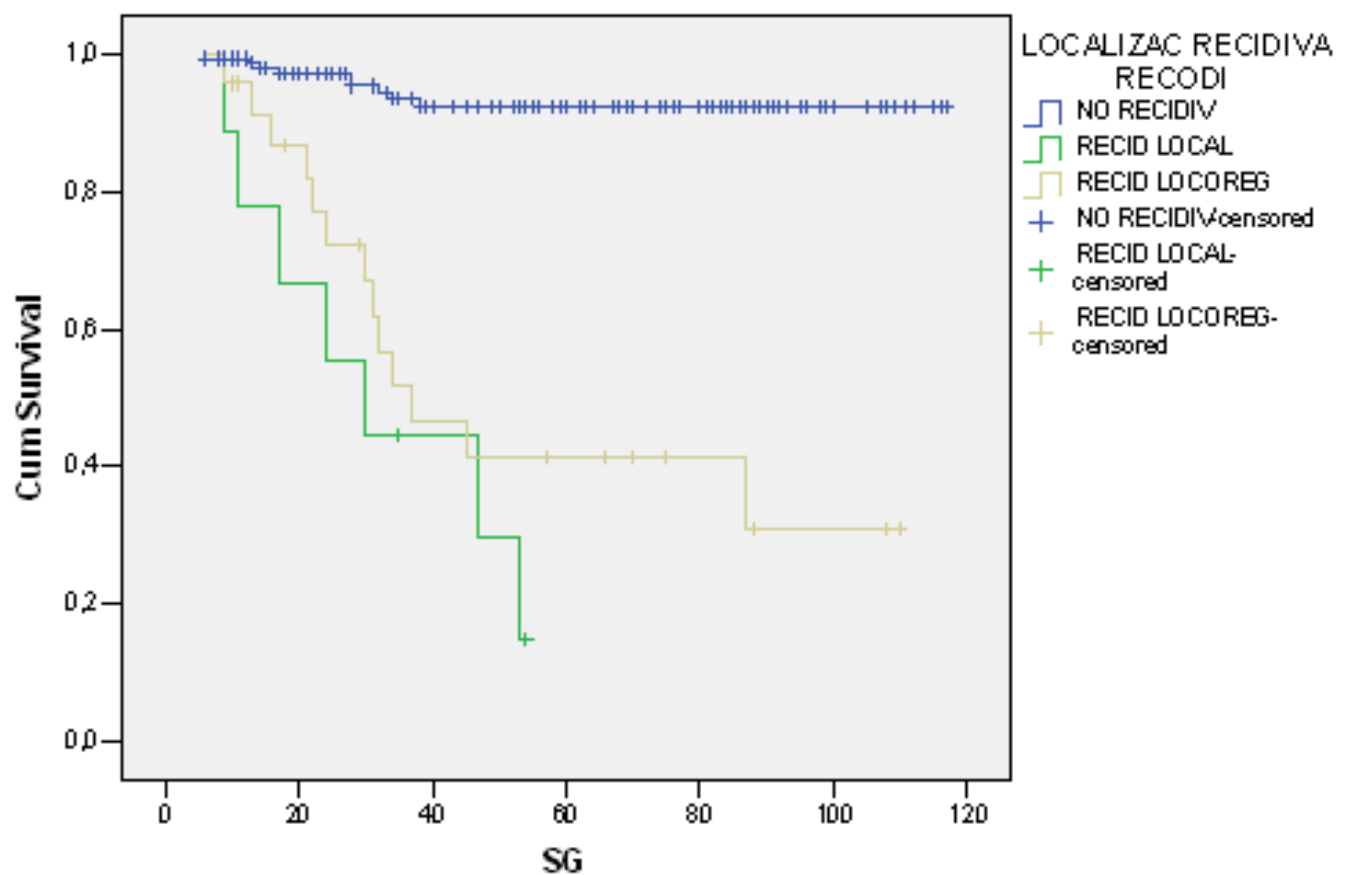


Figura 32. Curva de Kaplan Meier de supervivencia global de la serie según la presencia o no de recidiva y la localización de la misma.

Supervivencia libre de enfermedad (SLE).

Se conoce como supervivencia libre de enfermedad al tiempo que transcurre entre la finalización del primer tratamiento oncológico, con la desaparición del tumor, a la aparición de enfermedad tumoral nuevamente en la zona pélvica o a distancia.

Se ha observado que lo que compromete la supervivencia libre de enfermedad es el control locorregional. De esta forma se podría concluir que, mejorando los tratamientos locales, obtendremos mayores tasas de supervivencia libre de enfermedad y, como consecuencia mayores tasas de supervivencia global.

Al analizar la tasa de supervivencia libre de enfermedad en nuestra población se ha observado que es 85.3% a los diez años. Con una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 88.9 %. Con una supervivencia libre de enfermedad de 94.7 meses y un intervalo de confianza (IC) del 95% entre 88.4-100.04 meses.

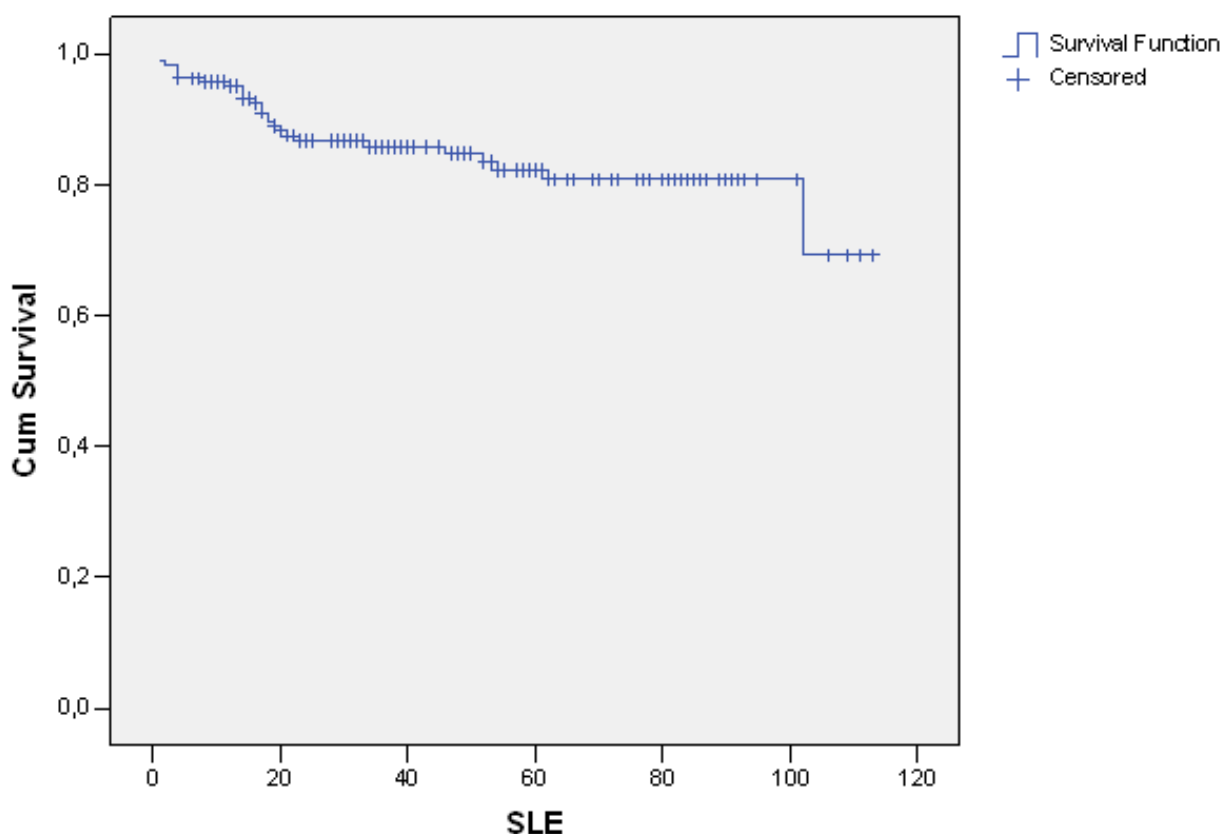


Figura 33. Curva de Kaplan Meier de supervivencia libre de enfermedad de la serie desde el fin del tratamiento radioterápico.

Además, se ha valorado la supervivencia libre de enfermedad para todas las variables anteriormente enumeradas, resultando significativo el estadio pre-tratamiento, el uso de capecitabina frente a tegafur, los casos de respuesta completa, según el estadio T y N postquirúrgico y según la quimioterapia a la recidiva. El estadio cT y cN, así como presentar o no downstaging, no resultaron significativos.

De esta forma, obtenemos una supervivencia libre de enfermedad de 98.51 meses en los pacientes que presentaban un estadio IIA (n 107), 45.85 meses en los pacientes con estadio IIB (n 10), 72.52 meses en el caso de los pacientes con estadio IIIBa (n 61) y, finalmente, 82.25 meses los pacientes con estadio IIIBb (n 4). Siendo estadísticamente significativo (p 0.02).

Estos resultados podrían ser debidos a que existe una limitación en cuanto a que los pacientes censurados presentan mayor tiempo de supervivencia. Así como el hecho de que los pacientes con estadios más avanzados recibieron tratamiento quimioterápico adyuvante, mientras que los estadios iniciales no lo hicieron.

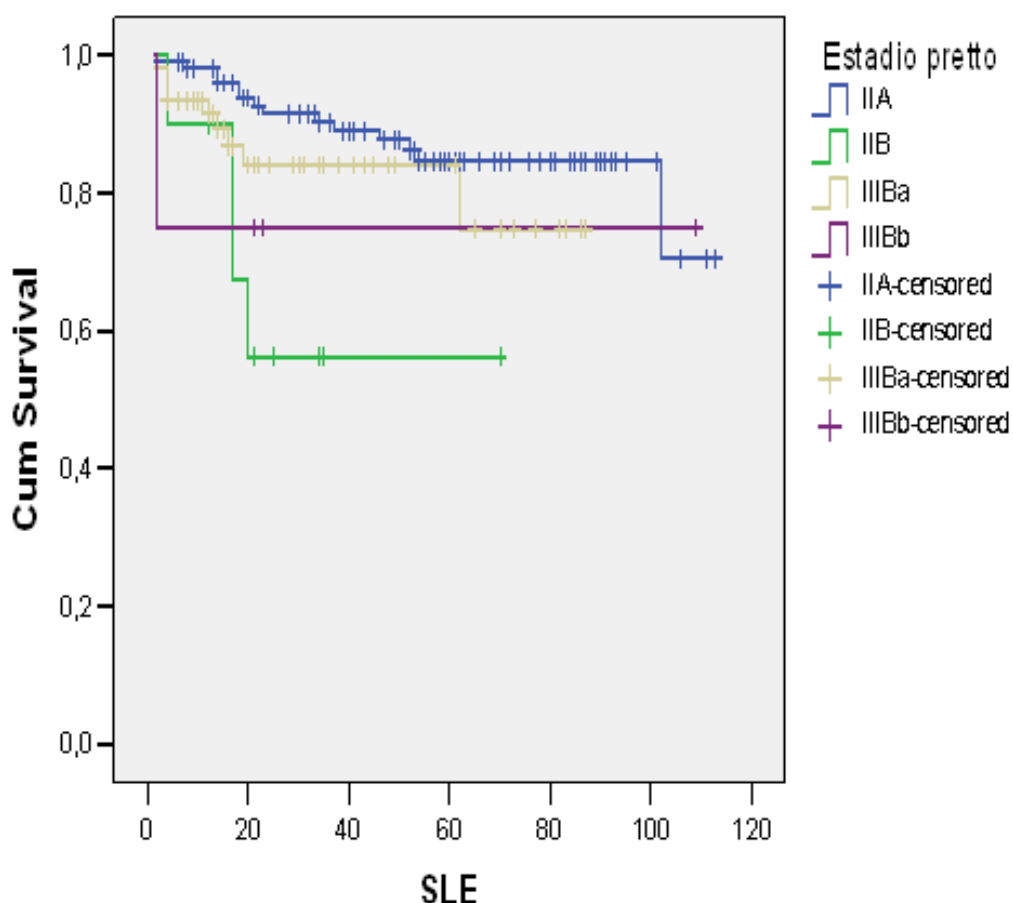


Figura 34. Curva de Kaplan Meier de supervivencia libre de enfermedad de la serie según el estadio clínico previo al tratamiento.

Por otro lado, los pacientes que recibieron tratamiento concomitante con tegafur (Utefos®) presentaron una supervivencia libre de enfermedad de 98.28 meses (n 59) mientras que los pacientes que recibieron tratamiento con capecitabina (Xeloda®) presentaron una supervivencia libre de enfermedad de 88.61 meses (n 169). Estos resultados fueron estadísticamente significativos (p 0.05).

En este caso los resultados obtenidos podrían deberse una vez más a la mayor supervivencia en los pacientes censurados, así como que la mayoría de nuestros pacientes recibieron tratamiento con capecitabina. Estos resultados confirman el hecho de que ambos tratamientos son eficaces usados en neoadyuvancia en cuanto a supervivencia libre de enfermedad, pero nuestros resultados podrían deberse al uso extendido de la capecitabina.

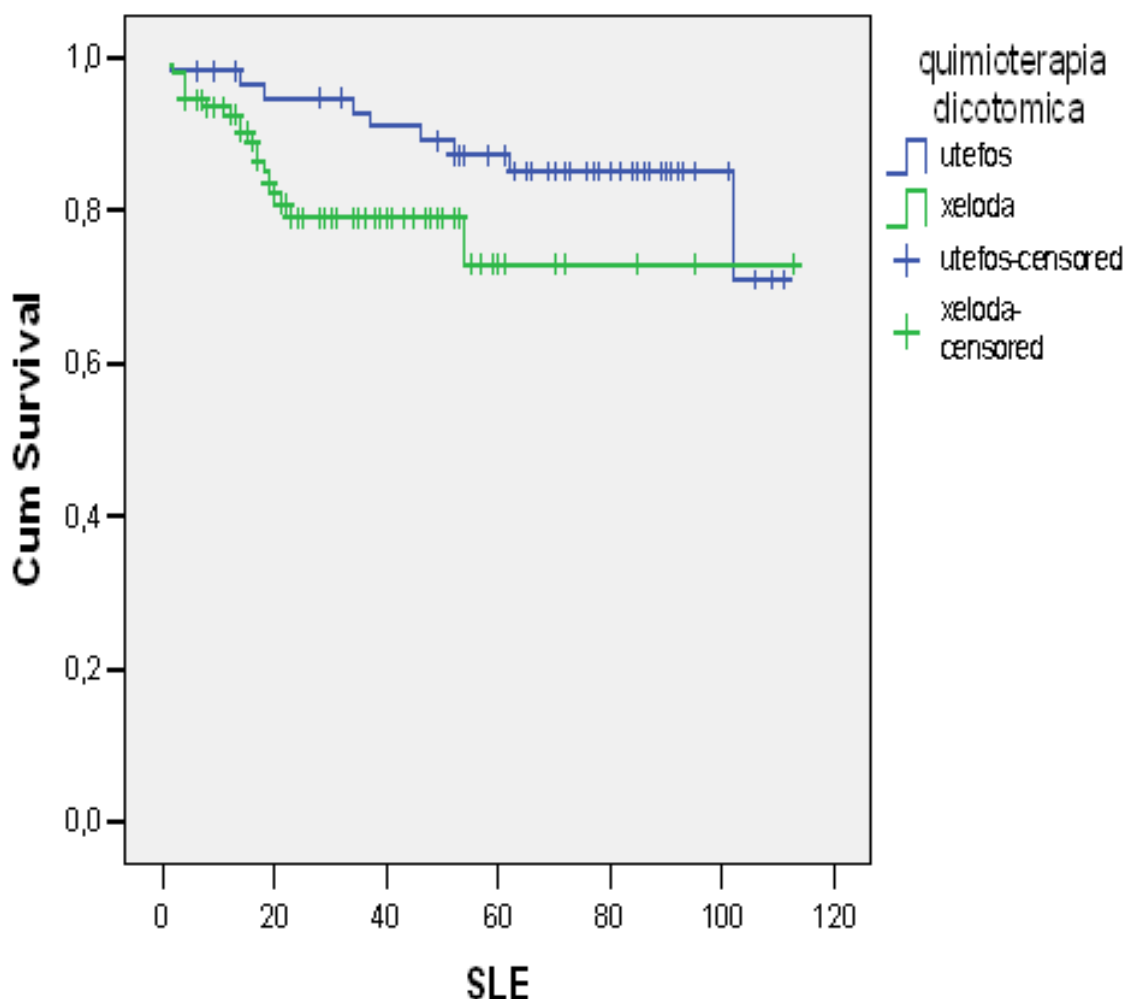


Figura 35. Curva de Kaplan Meier de supervivencia libre de enfermedad de la serie según el tipo de quimioterapia recibida de forma concomitante al tratamiento radioterápico.

El estadio tumoral (pT) que los pacientes presentaban tras el tratamiento neoadyuvante resultó ser significativo en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad. Como cabía esperar los pacientes con estadios tumorales menos avanzados presentaron tiempos de supervivencia mejores (p 0.00).

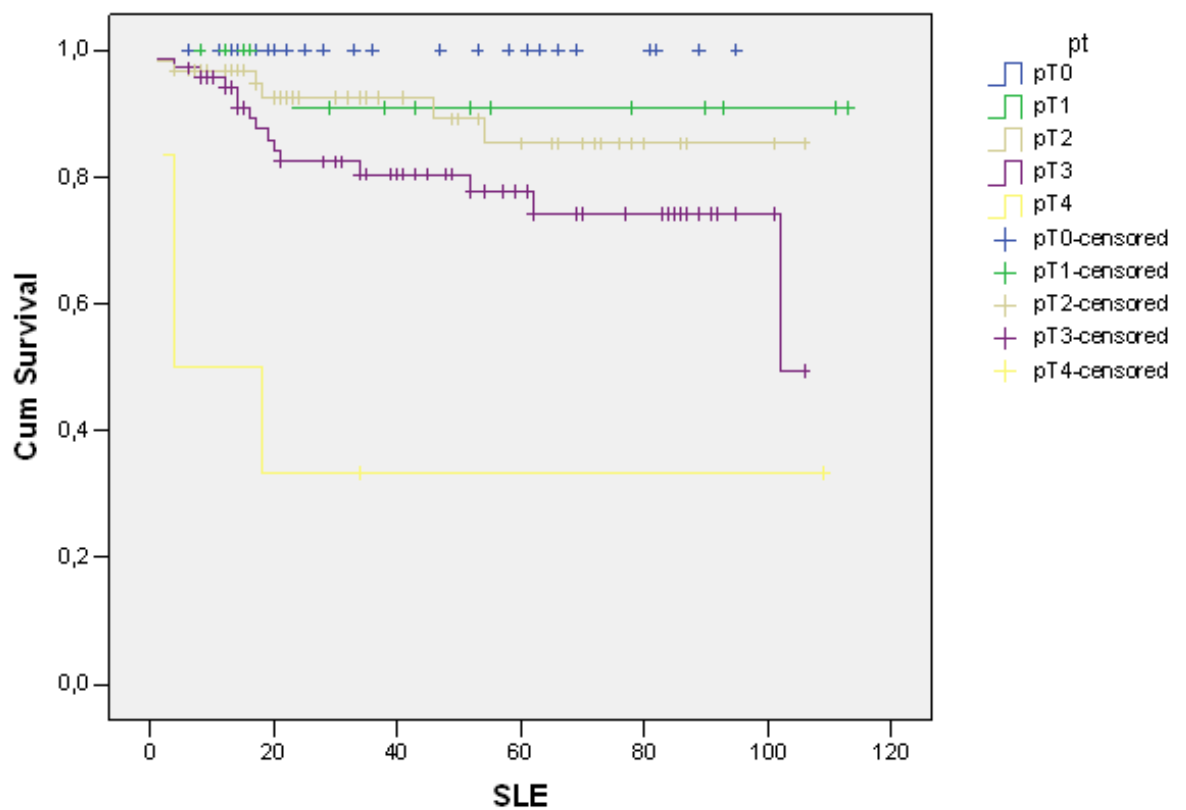


Figura 36. Curva de Kaplan Meier de supervivencia libre de enfermedad de la serie según el estadio tumoral (pT) tras al tratamiento neoadyuvante.

Del mismo modo, los pacientes que presentaban estadio ganglionar más avanzado después del tratamiento obtuvieron peores resultados en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad, siendo estos resultados significativos ($p = 0.002$).

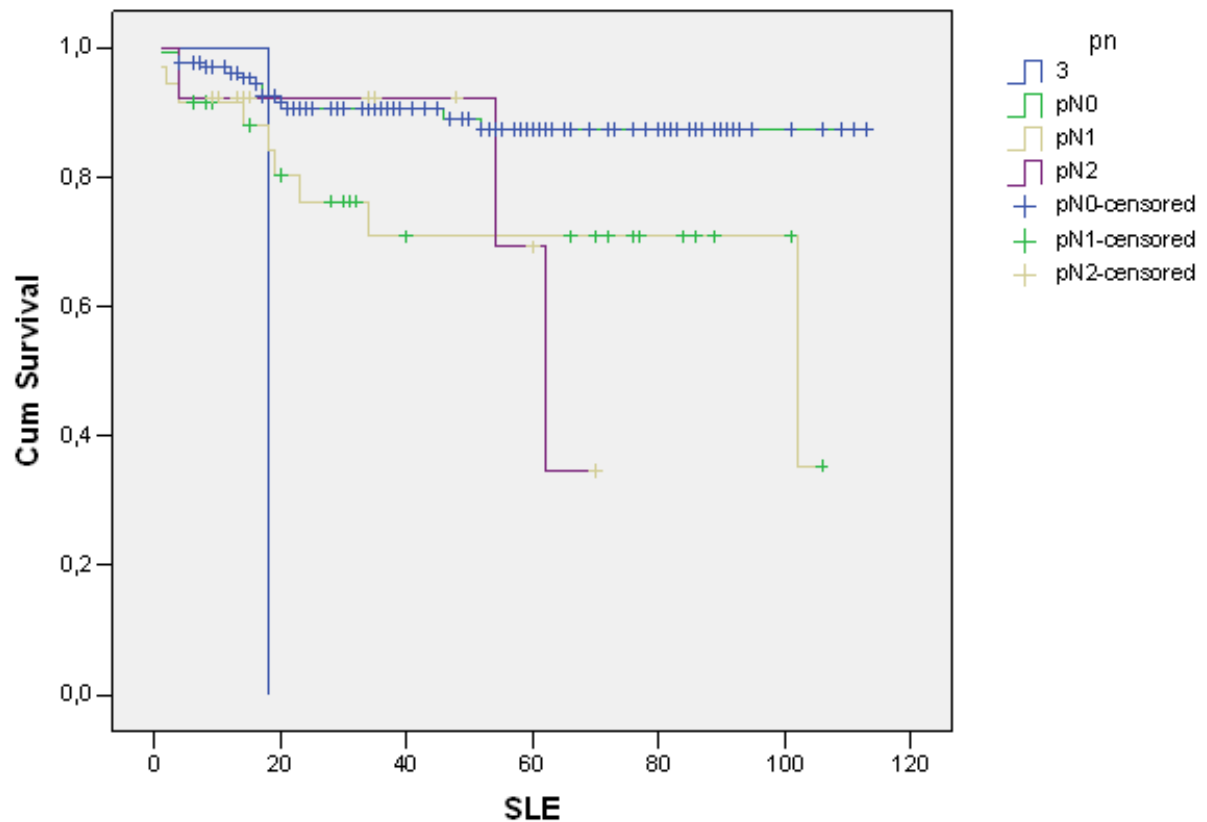


Figura 37. Curva de Kaplan Meier de supervivencia libre de enfermedad de la serie según el estadio ganglionar (pN) tras al tratamiento neoadyuvante.

Los pacientes que presentaron respuestas completas en el momento de la cirugía presentaron también una supervivencia libre de enfermedad mayor que en los casos en los que esta respuesta patológica completa no se obtuvo. Estos resultados fueron estadísticamente significativos (p 0.025).

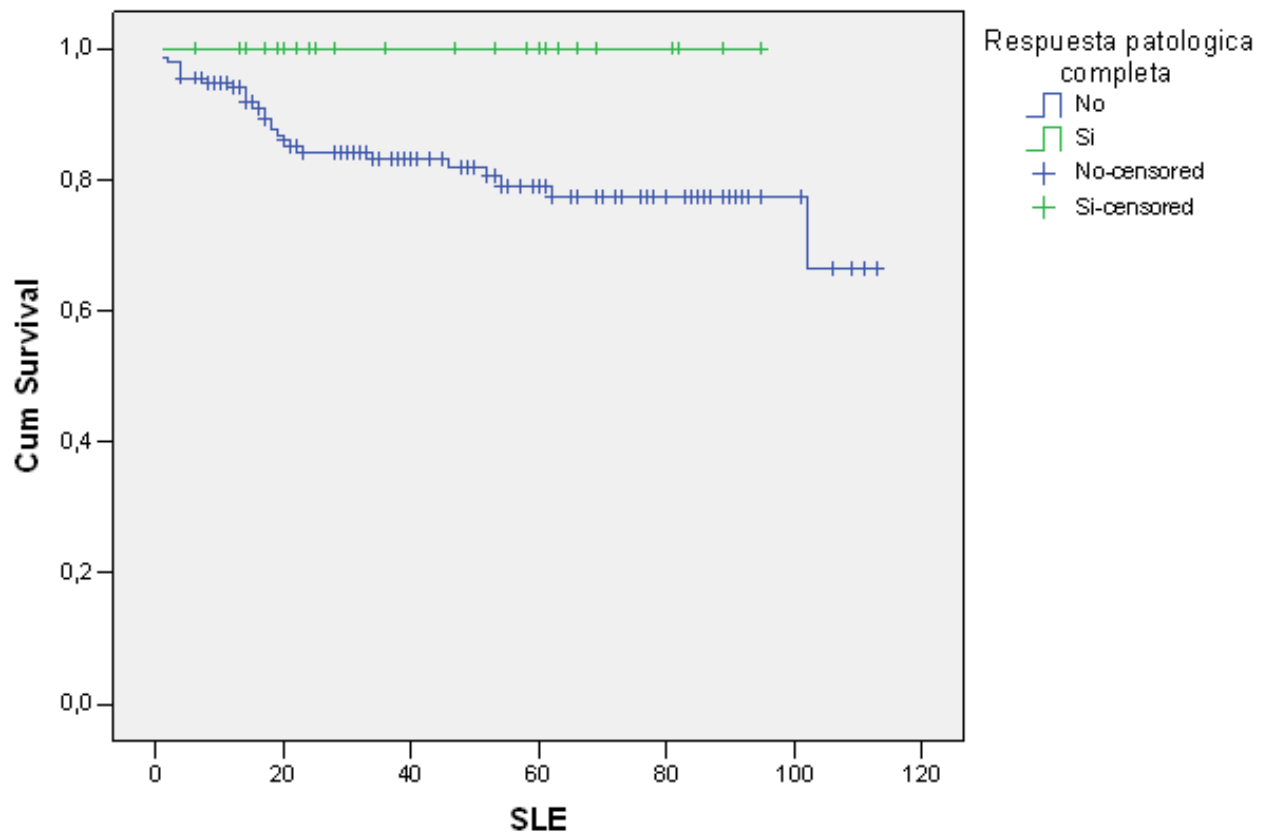


Figura 38. Curva de Kaplan Meier de supervivencia libre de enfermedad de la serie según la presencia o no respuesta completa en el momento de la cirugía.

Por otro lado, el tipo de quimioterapia recibida de manera adyuvante parece influir en la supervivencia libre de enfermedad, pero el elevado número de esquemas de quimioterapia utilizados hace que los resultados no sean del todo clarificantes en este caso, además todos los casos fueron censurados (p 0.003).

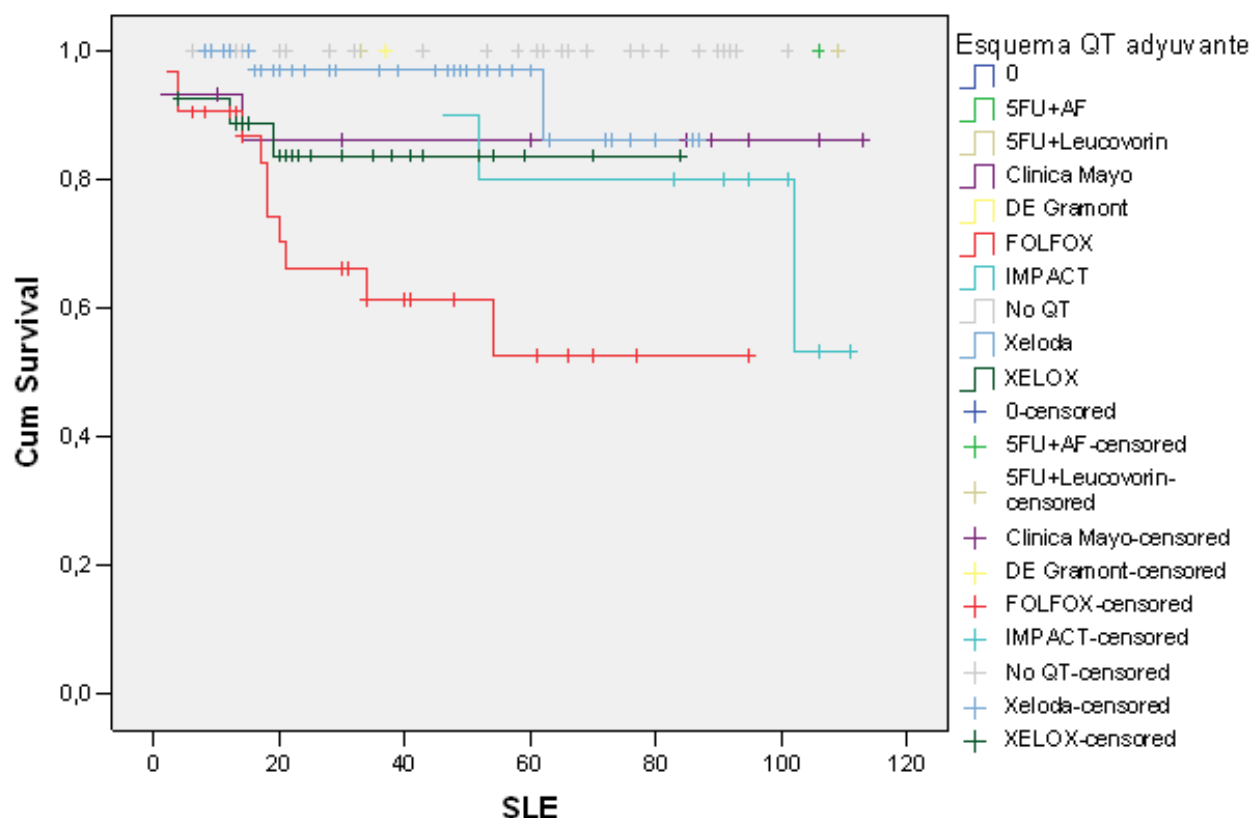


Figura 39. Curva de Kaplan Meier de supervivencia libre de enfermedad de la serie según el tipo de quimioterapia adyuvante.

A continuación se estudiaron las variables que, sin alcanzar el valor de significación, resultaron interesantes a la hora de valorar la supervivencia libre de enfermedad. Estas variables se enumerarán de forma creciente dependiendo el valor de la p.

En este sentido, se observó que el estadio tumoral clínico (cT) parece influir en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad. De esta forma, los pacientes con estadio clínico T3 presentaron una supervivencia libre de enfermedad de 95,8 meses (IC 95% 89,362-102,330) y pacientes con estadio clínico T4 la supervivencia libre de enfermedad fue de 79,753 meses (IC 95% 55,625- 103,882) (p 0.052). Estos resultados podrían ser tan ajustados debido a que los paciente con estadio clínico T4 fueron muy pocos en nuestro estudio.

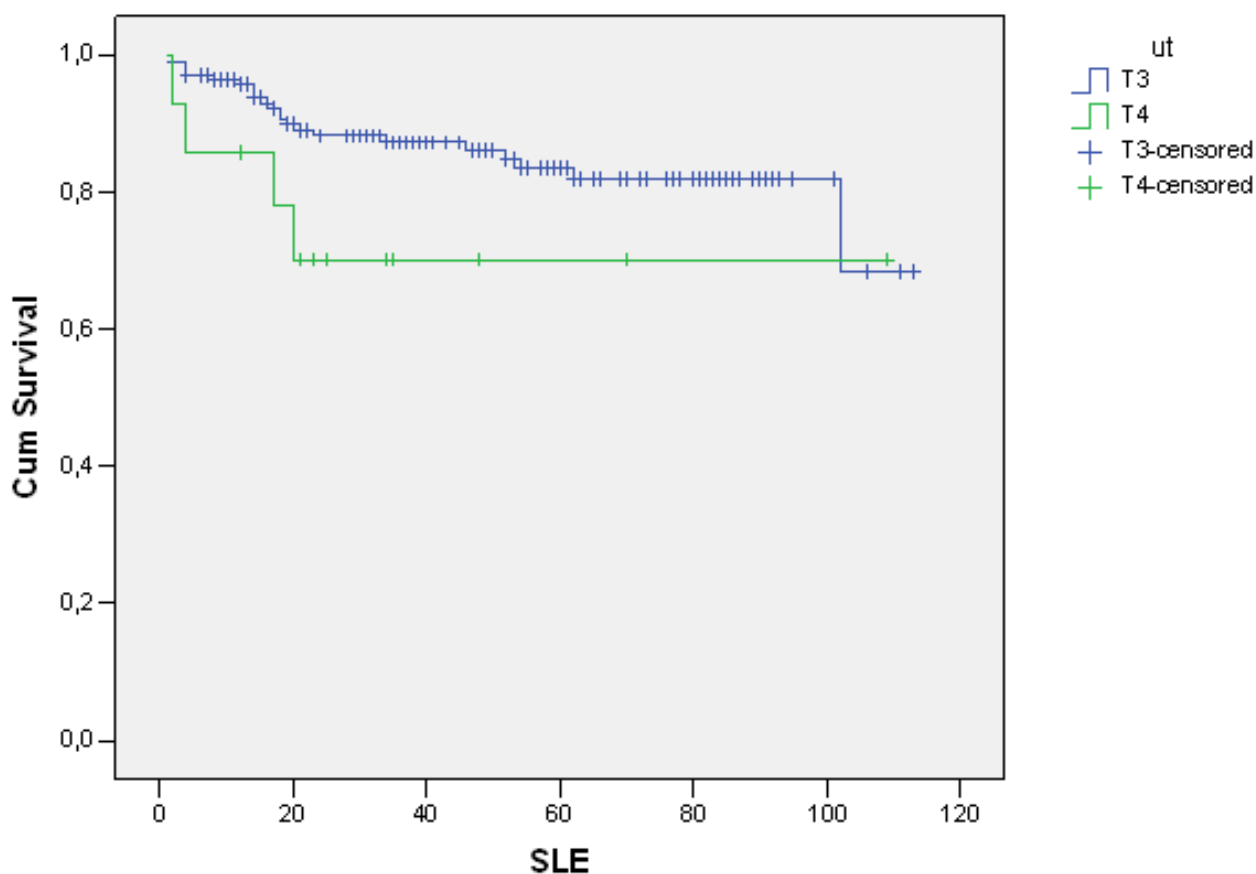


Figura 40. Curva de Kaplan Meier de supervivencia libre de enfermedad de la serie según el estadio tumoral (cT) inicial.

El estadio ganglionar pre-tratamiento tampoco resultó significativo en nuestro estudio (p 0.068), aunque los pacientes que presentaron un estadio ganglionar clínico de N0 obtuvieron resultados de supervivencia libre de enfermedad superior a los pacientes con ganglios positivos >N1. Supervivencia libre de enfermedad en N0 de 97,569 meses (IC 95% 90,629 104,510-), para los pacientes > N1 fue de 86,701 meses (IC 95% 74,431 - 98,972).

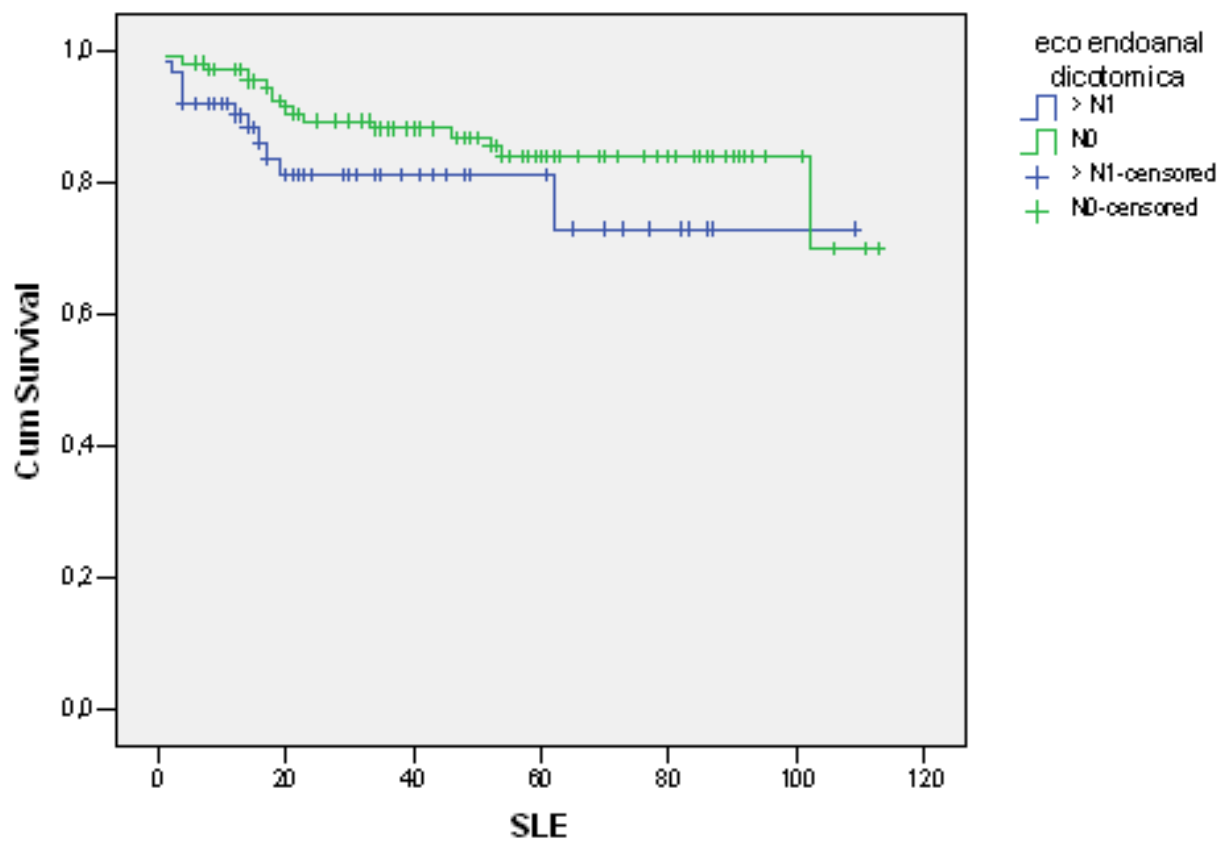


Figura 41. Curva de Kaplan Meier de supervivencia libre de enfermedad de la serie según estadio ganglionar.

Finalmente, los pacientes que tuvieron disminución del estadio al momento de la cirugía obtuvieron mejores resultados en cuanto supervivencia libre de enfermedad, como cabría esperar.

Aunque los resultados no fueron significativos, la supervivencia libre de enfermedad fue de 86,351 meses (IC 95% 76,778- 95,924) en el caso de los pacientes sin disminución de estadio y de 100,356 meses (IC 95% 93,314- 107,398) en el caso de los pacientes que si presentaban dicha disminución del estadio, (p 0.086).

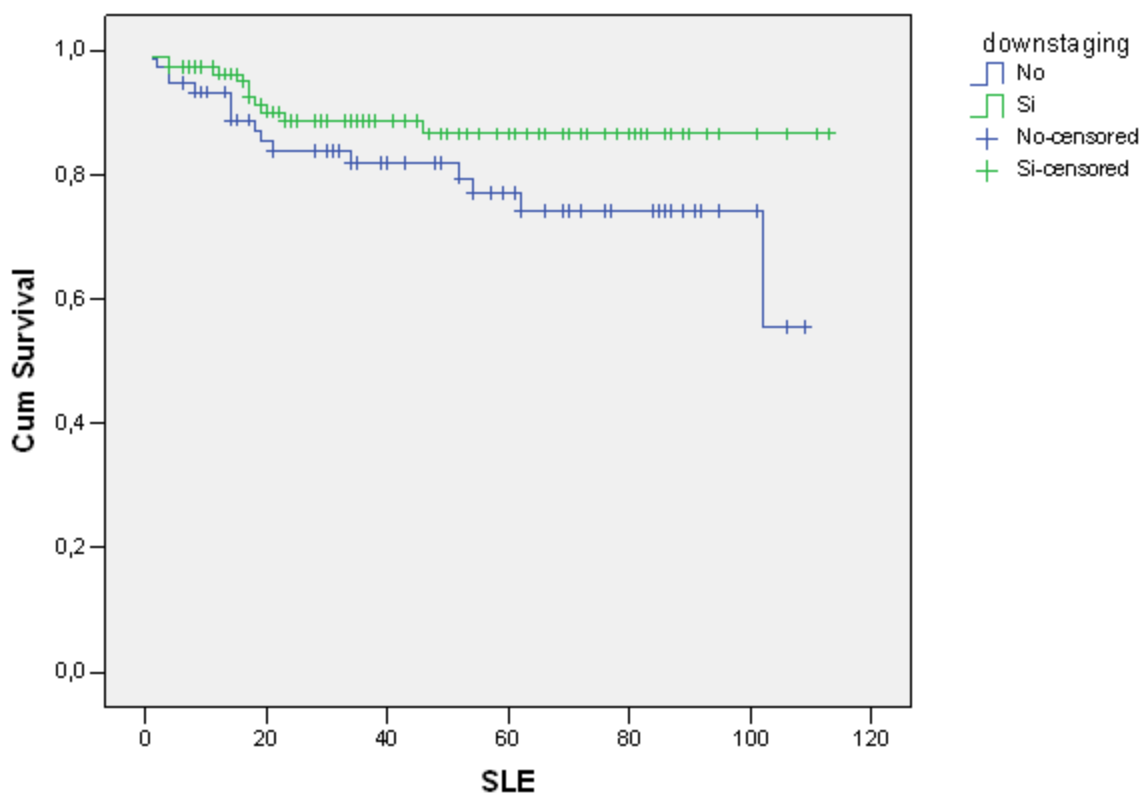


Figura 42. Curva de Kaplan Meier de supervivencia libre de enfermedad de la serie según la presencia o no de down staging.

En cuanto al resto de variables estudiadas, como son el estadio tumoral inicial (<IIB/>IIB), el sexo, la edad, la distancia al margen anal, el grado de diferenciación y la dosis total de radioterapia, ninguna resultó ser significativa en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad.

Por ejemplo, en el caso de los pacientes en los que se desconoce el grado de diferenciación la supervivencia libre de enfermedad es de 85.6 meses. Esto puede explicar porque en la gráfica parecen tener mejor supervivencia los tumores moderadamente diferenciados en lugar de los diferenciados, ya que podríamos suponer que en los de histología desconocida se esconde un mayor número de bien diferenciados que del resto. Aunque, en cualquier caso, los resultados no han sido significativos como se especificaba anteriormente (p 0.74).

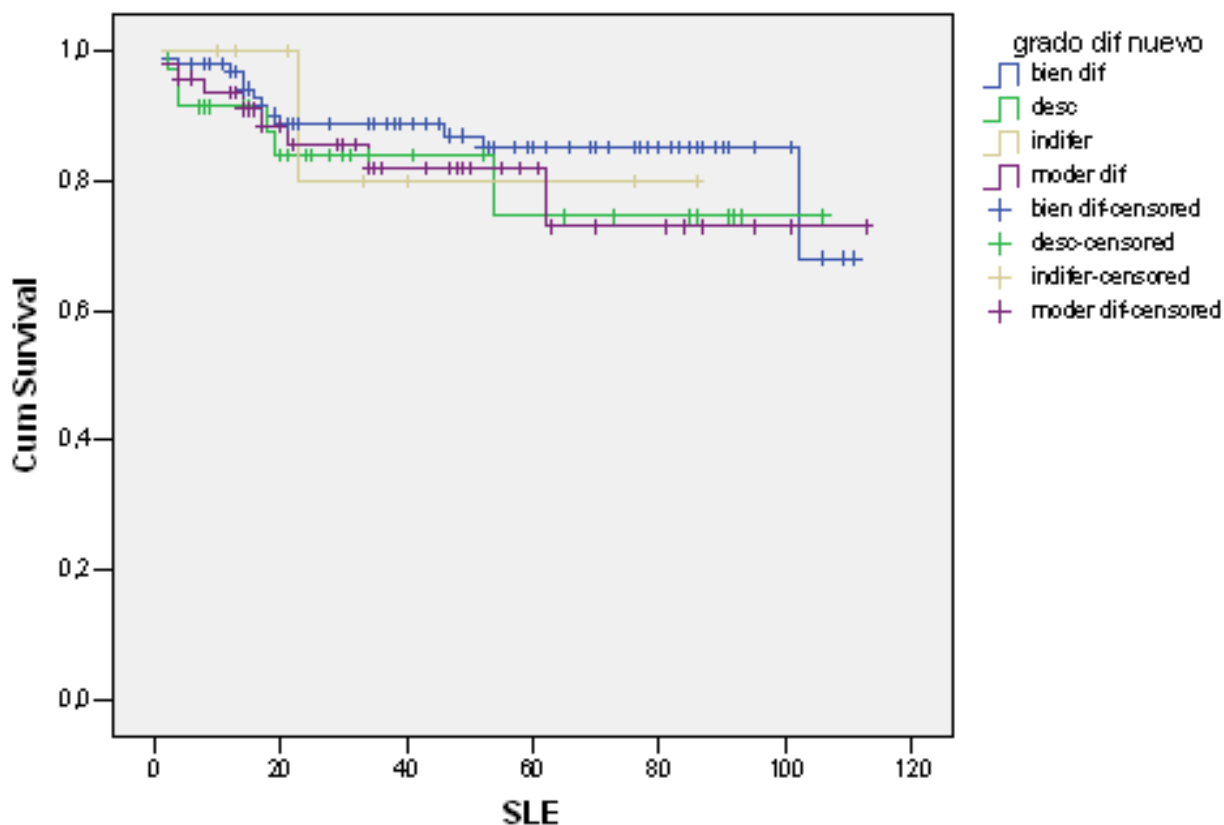


Figura 43. Curva de Kaplan Meier de supervivencia libre de enfermedad de la serie según grado de diferenciación.

Supervivencia a la recidiva (SAR)

Los pacientes que recidivaron tuvieron una supervivencia de 26 meses después de dicha recidiva (17.08- 35.54, IC 95%).

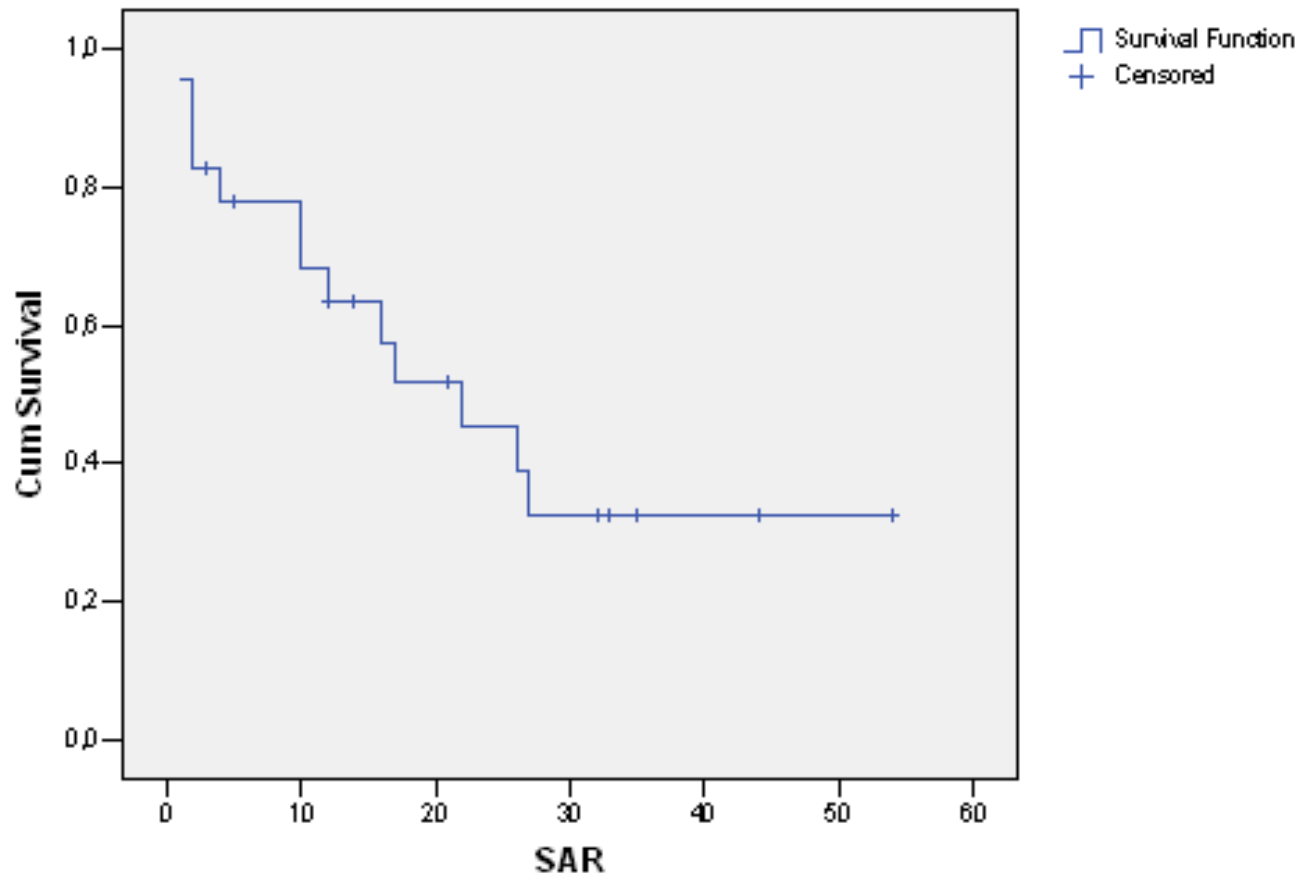


Figura 44. Curva de Kaplan Meier de supervivencia a la recidiva de la serie.

El grado de diferenciación post-cirugía resultó ser la única variable con resultado significativo en cuanto a la supervivencia desde la recidiva de la enfermedad (p 0.05). Como podemos observar, en este caso, los pacientes con mejor grado de diferenciación también presentan mejor supervivencia a la recidiva.

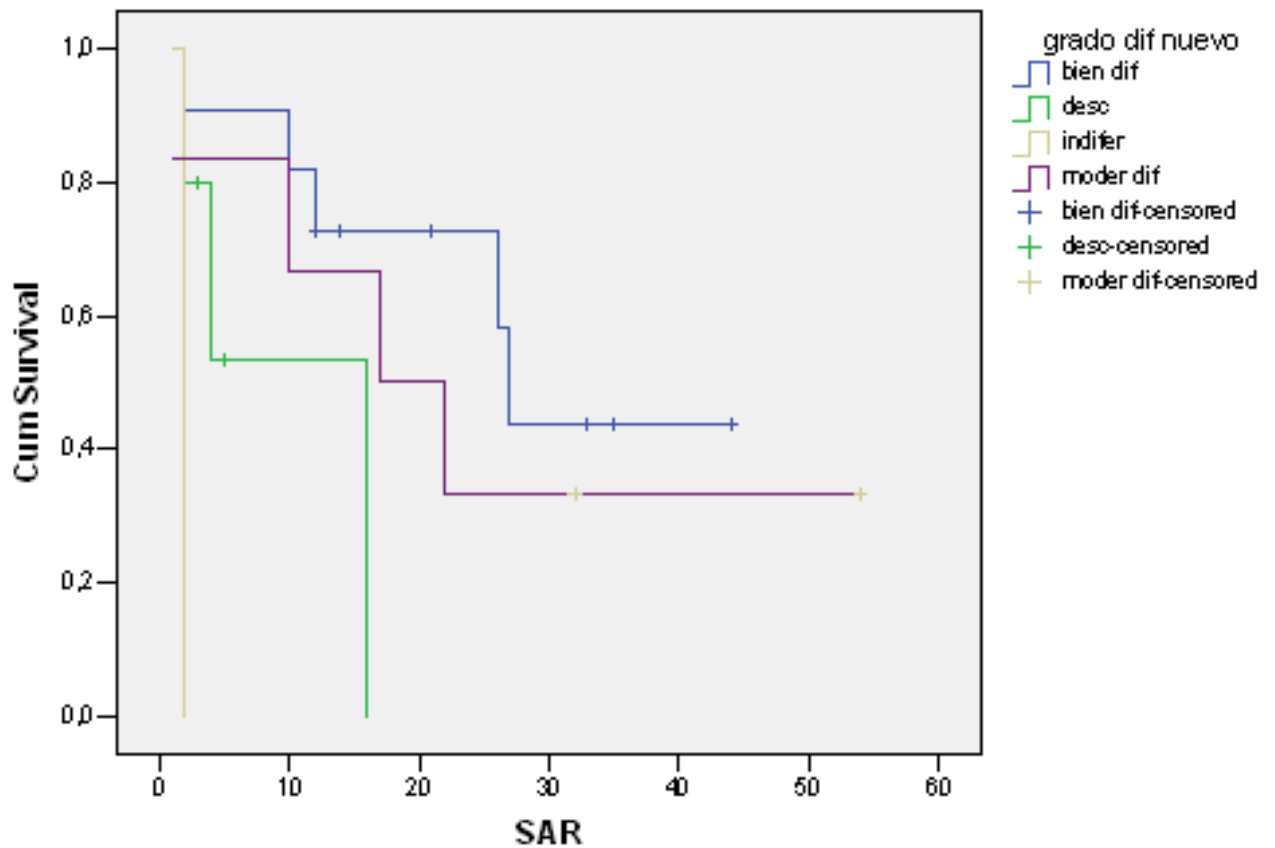


Figura 46. Curva de Kaplan Meier de supervivencia a la recidiva de la serie según el grado de diferenciación.

Cuando comparamos la supervivencia a la recidiva entre los pacientes que lo hicieron de forma local frente con los que lo hicieron de forma locorregional, parece ser que los pacientes que recidivaron localmente obtuvieron peores resultados. Esto puede deberse al escaso número de pacientes que recidivó de esta forma, además de que podría influir el tratamiento realizado tras la aparición de la recidiva, de lo cual no disponemos datos fiables.

Además, los resultados no fueron significativos (p 0.6).

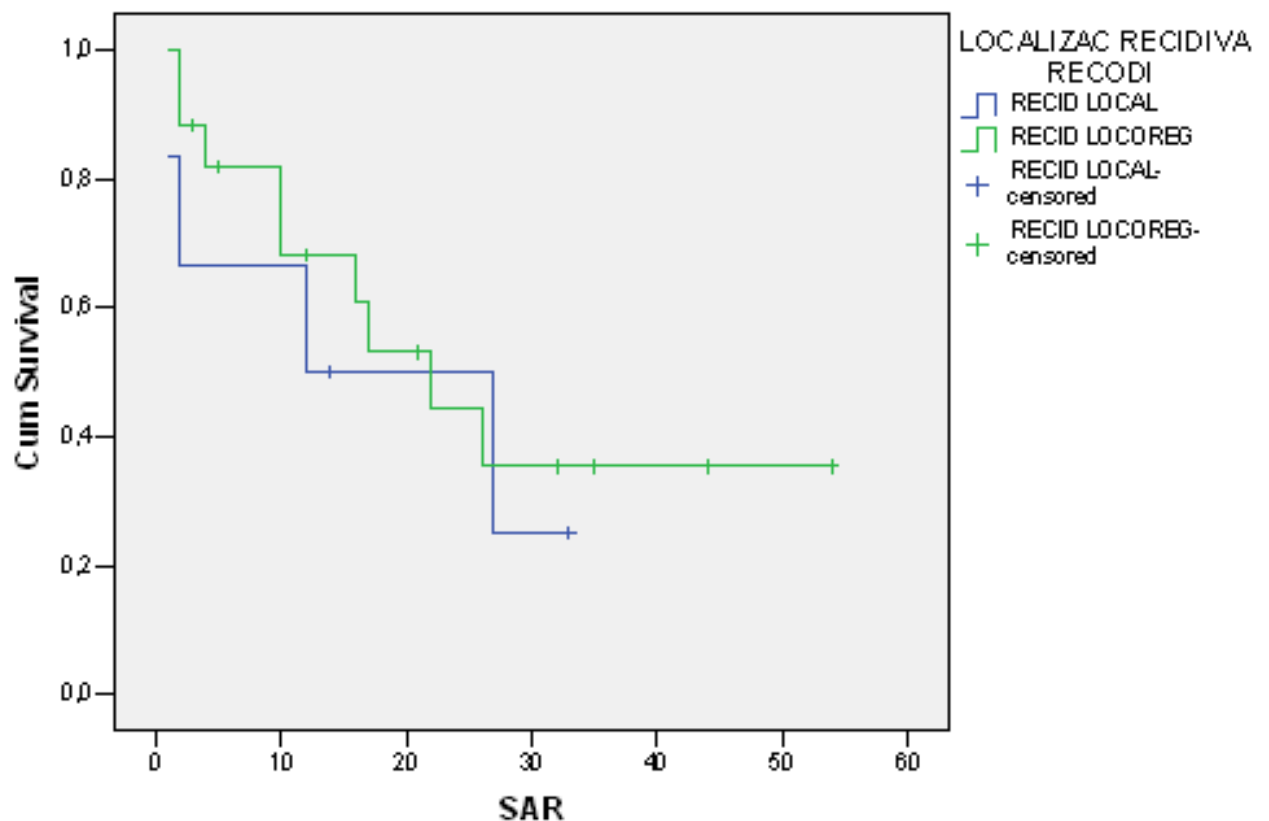


Figura 45. Curva de Kaplan Meier de supervivencia a la recidiva de la serie según la localización de la misma.

En ningún caso de los siguientes los resultados fueron significativos, aunque sí presentaron tendencias lógicas de supervivencia a la recidiva.

De este modo, los pacientes que presentaban estadio tumoral pT1 fueron censurados, ya que la mayoría no recidivó. Los pacientes en estadio pT4 que recidivaron murieron de forma más precoz, mientras que si comparamos entre los pacientes con estadio pT2 y pT3 podemos observar como la supervivencia es superior en los pacientes con tumores en estadios inferiores. (p 0.12).

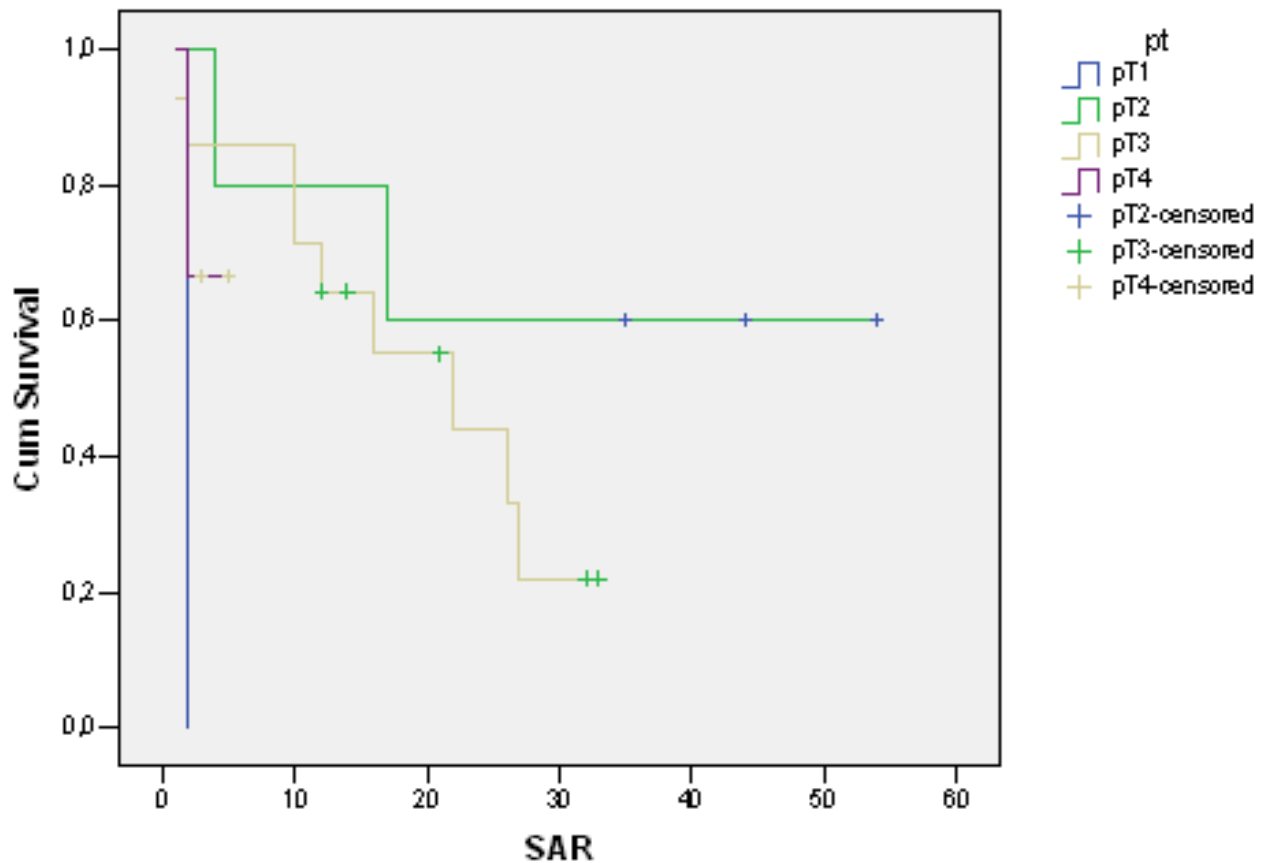


Figura 47. Curva de Kaplan Meier de supervivencia a la recidiva de la serie según el estadio tumoral (pT).

Lo mismo ocurre según el estadio ganglionar. Donde los pacientes que habían presentado estadio ganglionar pN2 murieron de forma más precoz una vez presentaron recidiva, mientras que los pacientes pN0 tuvieron más supervivencia a la recidiva en comparación con los pacientes pN1 (p 0.39).

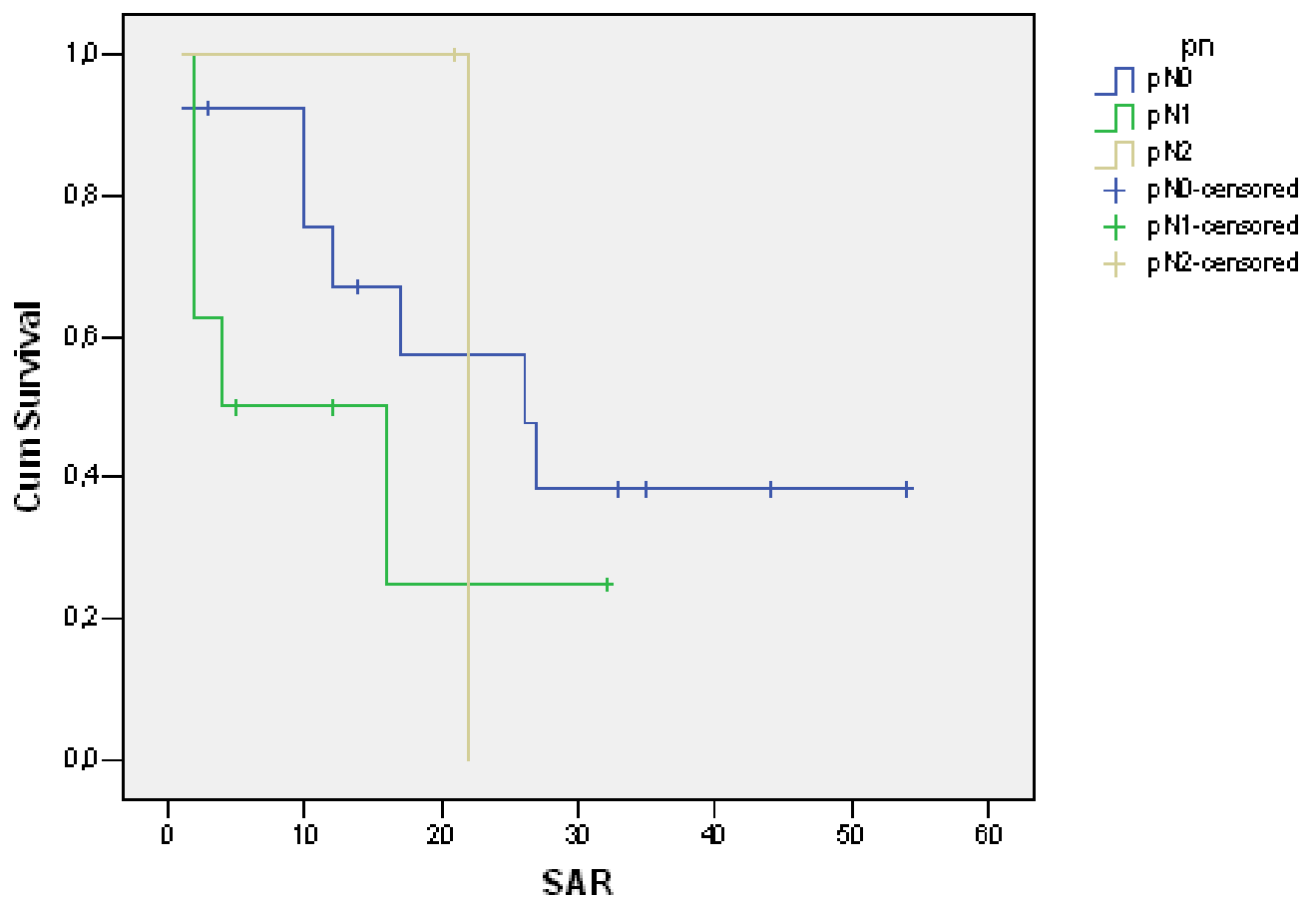


Figura 48. Curva de Kaplan Meier de supervivencia a la recidiva de la serie según el estadio ganglionar (pN).

Los pacientes que presentaron downstaging tras el tratamiento neoadyuvante, también presentaron mejores tasas de supervivencia cuando recidivaron. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos (p 0.16), aunque si resultan razonables.

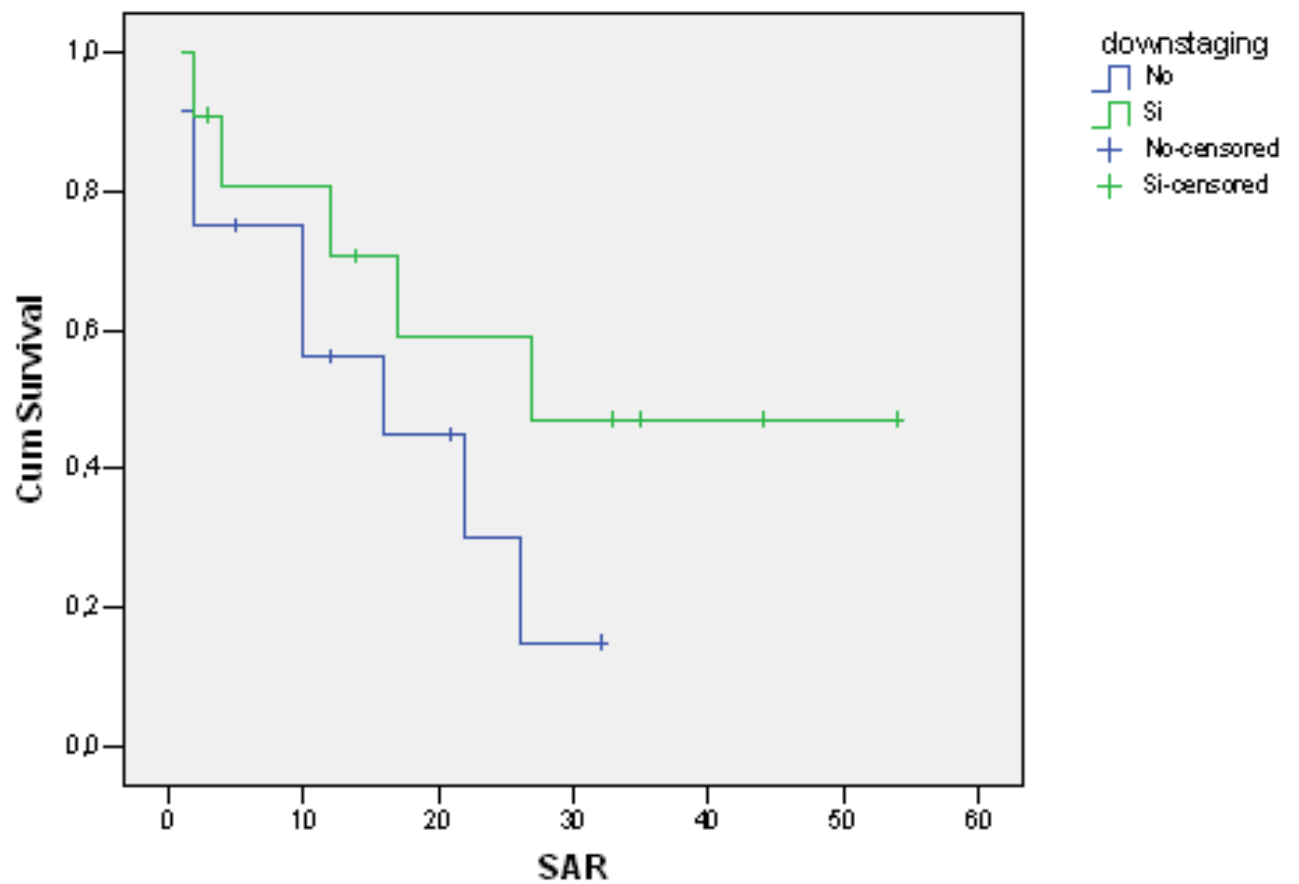


Figura 49. Curva de Kaplan Meier de supervivencia a la recidiva de la serie según la presencia de downstaging.

Finalmente, los pacientes que presentaban tumores superiores también presentaron mejor tasa de supervivencia cuando hubo recidiva. Esto puede se debido a la posibilidad de abordaje quirúrgico en el momento de la recidiva. Aunque, ya se adelantó que estos resultados no fueron significativos ($p = 0.24$).

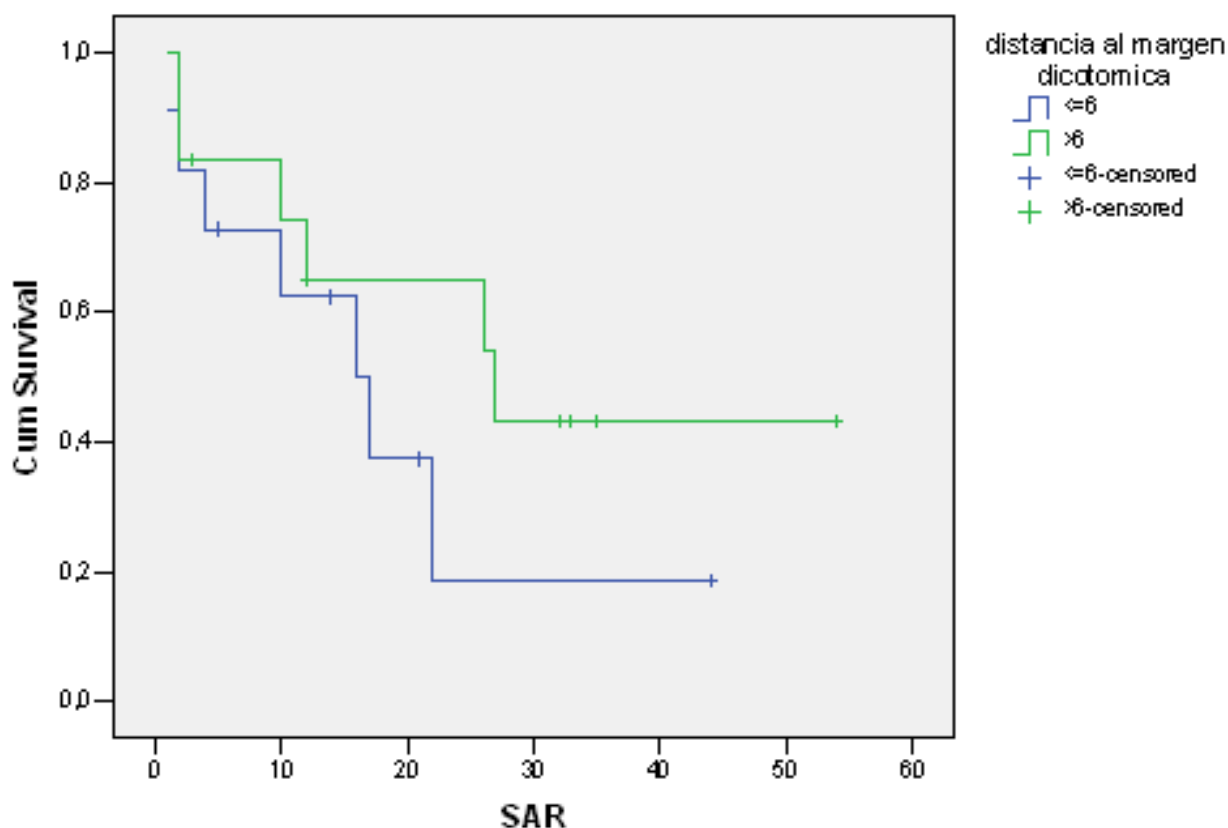


Figura 50. Curva de Kaplan Meier de supervivencia a la recidiva de la serie según la distancia al margen anal de la enfermedad.

El resto de las variables estudiadas los resultados como son la dosis total de radioterapia, el tipo de quimioterapia concomitante utilizada, el sexo, la edad, o recibir quimioterapia adyuvantes, no fueron estadísticamente significativos en cuanto a la supervivencia una vez que los pacientes presentaron la recidiva. Además, parece ser que los pacientes que obtuvieron respuesta completa al momento de la cirugía, no recidivaron.

d) Descripción de los resultados del análisis multivariante de supervivencia de Cox.

Tras el análisis multivariante, las variables que resultaron tener influencia en la supervivencia global ($p < 0.02$) fueron:

- El estadio ganglionar pre-cirugía (cN) con hazard ratio (HR) de 3.27 (IC 95% 1.33-8.05).
- El grado de diferenciación con HR 1.63 (IC 95% 3.55-55.59).
- El downstaging HR 0.24 (IC 95% 0.72-32.02).
- La realización de quimioterapia concomitante HR 0.21 (IC 95% 0.05-0.91).
- La presencia o no de recidiva HR de 22.33 (IC 95% 7.86-63.42).
- El estadio tumoral pre-cirugía (uT), HR 3.26 (IC 95% 0.87-12.27).
- La presencia de respuesta completa tras la neoadyuvancia hazard ratio 4.8 (IC 95% 0.722-32.02).

Si analizamos las variables con grado de significación de $p < 0.05$, obtenemos que las variables influyentes en la supervivencia global son:

- El grado de diferenciación HR 2.77 (IC 95% 0.99-7.78).
- La presencia o no de recidiva HR 18.19 (IC 95% 7.18-46.05).
- El tratamiento con quimioterapia concomitante HR 0.24 (IC 95% 0.059- 0.98).

Del mismo modo ocurrió con las variables que tuvieron influencia en la supervivencia libre de enfermedad, cuando usamos sólo las variables $p < 0.02$, fueron:

- El estadio ganglionar post-cirugía (pN) con hazard ratio de 1.71 (IC 95% 0.76-3.84).
- Tratamiento con quimioterapia concomitante con hazard ratio de 2.74 (IC 95% 1.09- 6.9).
- El downstaging con hazard ratio de 0.39 (IC 95% 0.18-0.87).

Si utilizamos las variables con $p < 0.05$, resultaron significativas las mismas variables:

- Tratamiento con quimioterapia con hazard ratio de 2.97 (IC 95% 1.21-7.34).
- El downstaging con hazard ratio de 0.42 (IC 95% 0.19-0.92).

En cuanto a la presencia o no de recidiva fueron significativos ($p < 0.05$):

- El down staging con Hazard Ratio de 5.09 (IC 95% 1.88-13.81).
- El estadio tumoral post-tratamiento (pT) con Hazard Ratio de 4.9 (IC 95% 2.46-9.7).
- El estadio ganglionar post-tratamiento (pN) con Hazard Ratio de 2.34 (IC 95% 1.43-1.87).
- Grado de diferenciación con Hazard Ratio de 1.37 (IC 95% 1.001-1.87)

Finalmente, cuando se analizó la supervivencia global con las variables previas al tratamiento, sólo pareció influir el grado de diferenciación inicial, con una Hazard Ratio de 5.55 (IC 95% 1,73-17,78).

Y en cuanto a la presencia o no de recidiva fueron significativos:

- El estadio tumoral pre-tratamiento (uT) con una Hazard Ratio de 3.44 (IC 95% 1.22-9.7).
- El estadio ganglionar pre-tratamiento (cN) con una Hazard Ratio de 2.75 (IC 95% 1.36-5.57).
- La edad de diagnóstico, con una Hazard Ratio de 1.03 (IC 95% 1-1.07).

	ET	Wald	Significación	Hazar Ratio	Intervalo Confianza 95%
Supervivencia global					
Estadio uT	0.67	3.07	0.079	3.26	0.87-12.27
Down staging	0.53	7.09	0.008	0.24	0.72-32.02
Grado de diferenciación	0.5	14.65	0.002	1.63	3.55-55.59
Quimioterapia adyuvante	0.54	1.59	0.2	1.97	0.68-5.74
Estadio cN	0.46	6.65	0.01	3.27	1.33-8.05
Recidiva si/no	0.53	34.03	0.00	22.33	7.86-63.42
Quimioterapia concomitante	0.73	4.34	0.037	0.21	0.05-0.91
Respuesta patológica completa	0.96	2.63	0.1	4.8	0.72-32.02
Tipo de cirugía	0.45	2.45	0.2	0.48	0.68-5.71
Supervivencia libre de enfermedad					
pT	0.39	16.81	0.00	5.02	2.32-10.87
pN	0.31	8.6	0.003	2.5	1.35-4.62
Downstaging	0.54	8.2	0.004	4.76	1.63-13.85
Tipo de cirugía	0.42	1.7	0.1	0.57	0.25-1.31

Tabla 10 : Resultados del análisis multivariante cuando las variables fueron p
<0.02

	ET	Wald	Significación	Hazard Ratio	Intervalo Confianza 95%
Supervivencia global					
uT	0.67	3.07	0.079	3.26	0.87-12.27
Downstaging	0.53	7.09	0.008	0.24	0.08-0.68
Quimioterapia adyuvante	0.54	1.59	0.2	1.97	0.68-5.71
Diferenciación	0.58	2.82	0.093	2.67	0.84-8.4
pN	0.46	6.65	0.01	3.27	1.33-8.05
Quimioterapia concomitante	0.73	4.34	0.037	0.21	7.86-63.42
Recidiva	0.53	34.03	0.00	22.33	7.86-63.42
Respuesta patológica completa	0.96	2.63	0.10	4.80	0.72-32.02
Tipo de cirugía	0.45	2.45	0.11	0.48	0.19-1.19
Supervivencia libre de enfermedad					
pT	0.34	16.36	0.00	3.99	2.04-7.8
pN	0.23	7.08	0.008	1.85	1.17-2.92
Downstaging	0.52	5.85	0.015	3.61	1.28-10.13
Recidiva SI/NO					
Downstaging	0.5	10.24	0.001	5.09	1.88-13.81
pT	0.35	20.47	0.00	4.9	2.46-9.7
pN	0.24	11.69	0.001	2.34	1.43-1.87
Grado de diferenciación	0.31	4	0.45	1.37	1-1.87
Supervivencia global con variables pretratamiento					
Grado de diferenciación	0.59	8.35	0.004	5.55	1.73-17.78
Recidiva SI/NO con variables pretratamiento					
Edad del diagnóstico	0.017	4.09	0.043	1.03	1-1.07
uT	0.52	5.45	0.019	3.44	1.22-9.7
cN	0.35	0.35	0.005	2.75	1.36-5.75

Tabla11 : Resultados del análisis multivariante cuando las variables fueron p <0.05.

8. DISCUSIÓN

Recuerda que cada discusión tiene al menos tres puntos de vista: el tuyo, el del otro y los de los demás.

Napoleón Hill (1883 - 1970)
escritor estadounidense

En la actualidad el tratamiento con radioterapia y quimioterapia concomitantes de manera neoadyuvante se ha convertido en el estándar cuando se habla de los tumores rectales localmente avanzados que no requieren cirugía de urgencia por obstrucción ^{31, 68}.

Nuestro estudio analizó 228 pacientes tratados por cáncer de recto con radioquimioterapia neoadyuvantes en el Hospital Regional Universitario Carlos Haya. En nuestro centro, la técnica de tratamiento disponible fue la radioterapia tridimensional.

Las nuevas técnicas de radioterapia como la IMRT podría suponer una mejora en la dosis recibida por los órganos de riesgo colindantes, pero esta técnica no es un estándar en los tumores de esta localización y, en nuestro caso, no encontramos mayor toxicidad gastrointestinal ni urogenital, sin peores resultados en cuanto a calidad de vida.

En nuestro caso, los pacientes presentaron una buena tolerancia al tratamiento donde más del 50% obtuvo toxicidad inferior o igual a grado 1, con menos de un 1% de toxicidad grado 3. Nuestros resultados fueron más alentadores que los presentados por Eliza A et al donde un 27% de sus pacientes presentaban toxicidades grado 3-4 ³¹. Estos resultados con tasas de toxicidad tan inferiores pueden ser debidos a que nuestras historias clínicas no reflejarían, en todos los casos, cuando los pacientes presentaron toxicidad grado I o grado II bien toleradas por el pacientes, ya que muchos de ellos no lo considerarían relevante no comunicándolo a la hora del interrogatorio.

La limitación más importante que presenta nuestro estudio es debida a la ausencia de algunos datos fiables en nuestras historias clínicas, que presentaban incongruencias o ausencia de los mismos. Por ejemplo, en la mayoría de nuestros pacientes no conocemos los valores de CEA al diagnóstico, esto supondría una pérdida de información en cuanto a pronóstico, debido a la sensibilidad que estos valores representan como se clarifica en el estudio publicado por García-Barcina ⁷⁹, pero aunque esto supondría una información adicional en cuanto al pronóstico, el dosaje de dicho CEA no se realiza de manera sistemática en el cáncer de recto.

Tampoco disponemos mucha información sobre la presencia de invasión perineural o la invasión vascular y linfática. Por otro lado, el amplio número de distintos tratamientos quimioterápicos recibidos, sobre todo de forma adyuvante, también ha supuesto una gran limitación en nuestro estudio.

En cuanto a la aparición de recidiva en algunos casos no disponemos de la fecha ni de la localización de la misma. En muchos de ellos debido a ausencia en las historias clínicas y, en otros, por pérdida de pacientes.

Los factores más fiables y homogéneos han resultado ser la dosis total de radioterapia, así como el estadio pre y post-tratamiento.

Los volúmenes de tratamiento radioterápico resultaron ser muy homogéneos, donde la inmensa mayoría recibió una dosis de 45 Gy a las cadenas ganglionares pélvicas seguido de un boost adicional hasta 50.4 Gy dirigidos al tumor. Este fraccionamiento es el recomendado en la mayoría de guías de tratamiento del cáncer de recto, y como viene reflejado en las recomendaciones publicadas por la NCCN ³².

En el apartado de estadística analítica pudimos comprobar que los pacientes que presentaban respuesta patológica completa y downstaging obtuvieron una mayor supervivencia global, así como control local. Del mismo modo, además, resultó que los pacientes que recibieron el boost de radioterapia hasta una dosis de 50.4 Gy presentaron menor número de recidivas. Y tanto los pacientes que fueron tratados con Xeloda como los que obtuvieron down staging presentaron menor número de muertes con enfermedad. Estos resultados se ven respaldados con los encontrados en sendos estudios de Mass et al y Park et al publicados en Lancet Oncology en 2010 y Journal Clinical Oncology en 2012 respectivamente ^{81,82}.

Los diferentes estudios sugieren peor pronóstico en tanto en cuanto a la supervivencia global en los pacientes que presentaron recidiva local ^{6,31}. Esto se debe a la dificultad que entraña un nuevo tratamiento local, ya sea quirúrgico o radioterápico. De esta forma, nuestros resultados se sustentarían dado que una mejor respuesta al tratamiento neoadyuvante resultaría en un mejor control local y, por lo tanto, en una mayor supervivencia global.

Por otro lado, en el apartado de estadística analítica observamos que los pacientes que presentaban tumores más cercanos al margen anal (<6 cm) tenían menores tasas de recidiva local pero más metástasis a distancia cuando recidivaban y, aunque no fue significativo, el análisis de Kaplan-Meier mostraba que estos pacientes tenían una supervivencia global inferior. Creemos que nuestros resultados podrían deberse a la técnica quirúrgica o a un comportamiento diferente de los tumores más distales que presentarían un comportamiento más semejante a los tumores de canal anal, aunque no disponemos de datos suficientes para tal afirmación.

En el estudio publicado por Alice Dewdney et al ⁸³, se clasifica a los pacientes con tumores bajos como tumores de riesgo alto, presentando peores tasas de supervivencia local. En el caso de este estudio, también observan que los pacientes con tumores más cercanos al margen anal presentan más tasas de recidiva local después de la cirugía. Por lo tanto, se podría intuir que nuestros resultados son bastante similares a los obtenidos en la literatura. Estos resultados podrían ser debidos a la mayor presencia de márgenes afectados tras la cirugía.

Aunque en algunos casos los resultados fueron confusos o no significativos, parece que el estadio tumoral influye tanto en la supervivencia global como en la supervivencia libre de enfermedad. Algo que parece estar sobretodo relacionado con el estadio ganglionar.

Estos resultados ya fueron presentados en la publicación realizada por el American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society ⁸⁴.

De esta forma, las evidencias que hemos obtenido en nuestro estudio parecen demostrar que el tratamiento con radioquimioterapia neoadyuvante, con Xeloda como esquema de quimioterapia concomitante y dosis de radioterapia total de 50.4 Gy, aporta beneficio tanto a nivel de supervivencia global y libre de enfermedad. Al igual que otros de nuestros resultados esto se vería reflejado en los varios estudios, como el publicado por Gerard JP et al en 2006, Ceelen WP et al en 2009, Sauer y Roh MS ^{85,86,10,38}

Por otro lado, los pacientes que presentan tumores menos avanzados o que responden mejor al tratamiento neoadyuvante serían los más beneficiados de dicho tratamiento tanto por la mejora de la supervivencia global como por mejorar la supervivencia libre de enfermedad ^{31,32}.

En algunas variables, la falta de pacientes suficientes en algunos subgrupos han impedido obtener resultados más exhaustivos, y por otro lado al ser un estudio retrospectivo ha habido dificultad para obtener algunos datos de ciertas variables.

Aún con todas las limitaciones que presenta nuestro estudio, los resultados obtenidos en cuanto a tolerancia, control local, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global han demostrado ser robustos y de interés clínico para cumplir el objetivo de nuestro trabajo de investigación, además de coincidir con los resultados obtenidos en la revisión de la literatura.

De esta forma, nuestros pacientes presentaron mejor supervivencia global y control local en los casos en los que se obtuvo respuesta completa o, al menos disminución del estadio tras el tratamiento neoadyuvante. Así como se demostró que la aplicación del boost al tumor (hasta 50.4 Gy) aportaba un menor número de recidivas.

Del mismo modo, el tratamiento con quimioterapia concomitante con capecitabina (Xeloda®) disminuye el número de muertes debidas a la enfermedad, hecho que se apoya también en la literatura.

Por otro lado, en los últimos años han aparecido cuatro líneas principales de investigación en cuanto al cáncer de recto se trata. La primera sería la encargada en estudiar los factores moleculares como factores pronóstico y el uso de terapias dirigidas. En el estudio presentado por Knut Magne et al, las mutaciones de KRAS y BRAF podrían estar involucradas en cuanto a la respuesta a los inhibidores del EGFR ⁸⁷. En este sentido encontramos también el estudio EXPERT-C en el que se analiza la mutación del los miembros de la familia letal-7. Estos miRNAs actúan como oncosupresores encargados del control del ciclo celular y esta familia estaría intimamente relacionada con el KRAS, de este modo, el polimorfismo de este let-7 puede modificar su afinidad por el mismo ⁸⁸. Así los tumores que presentan la mutación podrían ser sensibles a los inhibidores del

EGFR. El estudio EXPERT-C muestra mayor tasa de respuestas completas, SLE y SG en los pacientes con la mutación del let-7 LCS-6 TG. Esto abre una vía importante en la investigación, pero aún no disponemos de resultados esclarecedores.

En segundo lugar en los últimos tiempos hay voces que apuntan a que las mejoras en el tratamiento neoadyuvante así como en las técnicas quirúrgicas, como sería el caso de la escisión mesorectal laparoscópica ⁸⁹, podrían llevar a tratamientos menos invasivos o incluso a no realizar la intervención quirúrgica en los casos de respuesta clínica completa y esperar la aparición de la recidiva antes de la cirugía ^{90 91 92}. En este sentido encontramos la revisión realizada por Suwanabol PA et al en el que la excisión transanal mesorectal muestra resultados prometedores en cuanto a resultados oncológicos y funcionales, pero dichos resultados son aún a corto plazo y no nos permiten cambiar nuestra actitud de tratamiento ⁹³.

Por otro lado, la principal causa de muerte en el cáncer de recto son las metástasis a distancia, es por esta razón por la que han aparecido varios estudios que intentan discernir si el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante ^{94 95} previo a la radioquimioterapia podrían mejorar los resultados en cuanto al número de respuestas completas y sus implicaciones. En este sentido no se han encontrado aún dichas evidencias, aunque parece que en el caso de tumores rectales bajos podría ser una actitud interesante. Además, como ya se comentó anteriormente hay varios estudios que analizan la adicción de Oxaliplatino al tratamiento neoadyuvante, desde inicios de siglo se vienen realizando varios ensayos donde el más reciente es el CAO/ARO/AIO- 04 ⁹⁶. En este sentido, la mayoría de los estudios demostraron mayor supervivencia libre de enfermedad pero también aumento significativo de la toxicidad.

Finalmente como vía de investigación en los últimos años hay varios estudios que apuntan a que un tiempo más dilatado entre el final de la radioquimioterapia neoadyuvante y la cirugía podría llevar a un mayor número de respuestas completas, con mayor número de resecciones completas y las implicaciones de dichos resultados en la supervivencia. En este sentido encontramos el estudio presentado por Waheed Yousry Garrar et al en el que se encuentran mejores resultados cuando el tiempo entre el tratamiento neoadyuvante y la cirugía se encuentra entre 9 y 14 semanas ⁹⁷.

Nos cabe concluir que, hasta el momento, el tratamiento aceptado y estandarizado en el cáncer de recto localmente avanzado sigue siendo el tratamiento con radioquimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía entre 6-8 semanas posteriores. En ese sentido en nuestro estudio se obtienen resultados similares a los de la literatura. Aún así, los avances en medicina se siguen produciendo podrían encontrarse nuevas indicaciones y abordajes en el tratamiento del cáncer de recto.

9. CONCLUSIONES

Jamás se descubriría nada si nos considerásemos satisfechos con las cosas descubiertas.

*Séneca 4 a. C.-65 d. C.
filósofo, político, orador y escritor español.*

1. El tratamiento con radioquimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía es el estándar en el cáncer de recto, en nuestro caso, los pacientes que fueron tratados con este esquema presentaron mejores resultados.
2. La dosis que ha demostrado mejores resultados en control local con radioterapia tridimensional comprende una parte inicial que recibiría una dosis de 45 Gy a la pelvis seguida de un boost a la zona tumoral hasta los 50.4 Gy. En nuestro estudio los resultados en control local también han demostrado ser mayores cuando se aplicaba el boost con radioterapia, aunque tuvimos pocos casos que fueron tratados con radioterapia exclusiva.
3. En cuanto a la quimioterapia, la Capecitabina (Xeloda®) ha demostrado resultados equivalentes a los obtenidos con quimioterapia intravenosa. De esta forma su uso se ha generalizado en la clínica debido a su óptimo manejo. En nuestro caso, los pacientes más antiguos incluidos en el estudio recibieron el esquema de quimioterapia con Utefos, que fue sustituido posteriormente por la Capecitabina. Los resultados fueron mejores en el primer caso, pero no tuvieron significación estadística. Creemos que esto puede deberse a que ambos fármacos tienen actividad equivalente.
4. En la muestra obtenida, los resultados de toxicidad (50% inferior o igual a grado 1, menos del 1% de toxicidad grado 3), supervivencia global 104 meses (IC 95% 99.4-109.8, a los 5 años 92.3% y 87% a los 10 años) y supervivencia libre de enfermedad 94.7 meses (IC 95% 88.4-101, a los 5 años 87.5 % y a los 10 80%).
5. Parece existir relación entre el control locorregional y la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global. De esta forma, presumiblemente, mejorando el tratamiento neoadyuvante que ayuda al control local podamos encontrar un aumento de la supervivencia global. Grado de diferenciación, estadio T post-tratamiento, estadio N pretratamiento, down staging resultaron significativas en cuanto a supervivencia global ($p < 0.05$), para la supervivencia libre de enfermedad fueron el estadio pre-tratamiento, capecitabina frente a tegafur, obtener respuesta completa tras el tratamiento neoadyuvante, el estadio pT yp N y la quimioterapia recidiva en adyuvancia. Finalmente para la supervivencia a la recidiva sólo fue significativo el grado de diferenciación tumoral.
6. Nuestro análisis multivariante indicaba que los pacientes que presentaron downstaging después del tratamiento neoadyuvante presentaban, también, un beneficio en cuanto a supervivencia global ($p = 0.008$)^{Tabla 10}, así como beneficio en

supervivencia libre de enfermedad ($p=0.004$)^{Tabla 10}. Esto demostraría que los buenos respondedores a los tratamientos presentan mejores resultados de supervivencia.

7. Además el grado de diferenciación también muestra de forma significativa ($p<0.05$) buenos resultados en cuanto a supervivencia global y libre de enfermedad. De hecho, parecería lógico pensar que los pacientes con tumores mejor diferenciados presentarán, además, mejores resultados en cuanto a supervivencia.
8. Igualmente ocurre con el estadio ganglionar, de esta forma, los pacientes con estadios menos avanzados presentan en nuestro estudio mejores resultados en cuanto a tasa de supervivencia de supervivencia global como de supervivencia libre de enfermedad, ambas estadísticamente significativas (SG $p=0.01$ y $p=0.008$ para la supervivencia libre de enfermedad).
9. Finalmente el hecho de presentar recidiva lógicamente influye en la supervivencia global ($p<0.05$), como cabría esperar. Y, por otro lado, al igual que ocurría con la supervivencia global y libre de enfermedad, los pacientes con estadios tumorales más avanzados después del tratamiento neoadyuvante, así como la presencia de downstaging influirían en la aparición o no de dicha recidiva ($p_T=0.00$, $p_N=0.001$ y downstaging 0.001).

Todos nuestros análisis indican que obtener mejor respuesta al tratamiento neoadyuvante, presentar tumores en estadios menos avanzados tanto previo a la cirugía como tras la realización de la misma son factores pronósticos para la supervivencia. Por otro lado aclarar, que las tasas de respuesta podrían estar relacionadas con el aumento de la dosis de radioterapia con boost al tumor.

10. BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Dufour, Rouviere 10ªed. MASSON S.A. Barcelona. ISBN 84-4580807 -9.
- ² J. Lu · Luther W. Brady (Eds.) Decision Making in Radiation Oncology Volume 1. e-ISBN: 978-3-642-13832-4.
- ³ Frank H. Netter, MD. Atlas de Anatomía Humana 6ªed. © 2015 Elsevier España, S.L.U. ISBN edición española (versión impresa): 978-84-458-2607-2.
- ⁴ Frederick L. Greene, M.D. Carolyn C. Compton, M.D., PH.D. April G. Fritz, C.T.R., R.H.I.T. Jatin P. Shan, M.D. David P. Winchester, M.D. AJCC CANCER STAGING ATLAS. ISBN-13: 978-0387-29014-0.
- ⁵ Keith L. Moore, Arthur E. Dalley II. Anatomía con orientación clínica 5ªed. Editorial Médica PANAMERICANA. ISBN 978-968-7988-89-4.
- ⁶ Gunderson, Tepper, Clinical Radiation Oncology. 3ª Ed. ELSERVIER SAUNDERS. ISBN: 978-1-4377-1637-5.
- ⁷ Sarah Roels, M.D., Wim Duthoy, M.D., Karin Haustermans, M. D., PH. D. Freddy Penninckx, M.D., Vicent Vandecaveye, M.D., Tom Boterberg, M.D. and Wilfried De Neve, M.D., PH. D. ISENT VANDECAVEYE, M.D., DEFINITION AND DELINEATION OF THE CLINICAL TARGET VOLUME FOR RECTAL CANCER. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 65, No. 4, pp. 1129–1142, 2006.
- ⁸ Gaspar Alberto Motta Ramírez, 1 Erika Alonso Blancas, 2 Gilberto Lozano Dubernard, 3 José Felipe Urbina de la Vega, Jorge Valenzuela Tamariz. La evaluación del cáncer colorrectal por tomografía computarizada múltidetector. www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-pdf-90089425-S300.
- ⁹ Steele GD, Augenlicht LH, Begg CB, et al: National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. JAMA 264:1444-1450, 1990.
- ¹⁰ Sauer R, Becker H, Hohenberger P, et al: Preoperative chemoradiotherapy as compared with postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer, N Engl J Med 351:11-20, 2004.
- ¹¹ Jessica Evans, MBBS, MRCS, Uday Patel, FRCR and Gina Brown, MD, FRCR. Rectal Cancer: Primary Staging and Assessment After Chemoradiotherapy. Semin Radiat Oncol 21:169-177©2011 Elsevier Inc. All rights reserved.
- ¹² Merkel S, Mansamann U, Siassi M, et al: The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas. Int J Colorectal Dis 16:298-304, 2001.

- ¹³ Dukes CE: The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bacteriol* 35:323-332, 1932.
- ¹⁴ Quirke P, Durdey P, Dixon MF: Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histological study of lateral tumor spread and surgical excision. *Lancet* 1:996-999, 1986.
- ¹⁵ Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, et al: Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 89:327334,2002.
- ¹⁶ Hall NR, Finan T, Al-Jaberi T, et al: Circumferential margin involvement after mesorectal excision of rectal cancer with curative intent. Predictor of survival but not local recurrence? *Dis Colon Rectum* 41: 979-983, 1998.
- ¹⁷ Adam JJ, Mohamdee MO, Martin IG, et al: Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer: *Lancet* 344:707-711,1994.
- ¹⁸ Talbot IC, Ritche S, Leighton MH, et al: The clinical significance of invasion of veins by rectal cancer. *Br J Surg* 67: 439-442, 1980.
- ¹⁹ Harrison JC, Dean PJ, El-Zeky F, et al: From Dukes through Jass: Pathological prognostic indicators in rectal cancer. *Hum Pathol* 25:498-504, 1994.
- ²⁰ Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB: Influence of local peritoneal involvement on pelvic recurrence and prognosis in rectal cancer. *J Clin Pathol* 48:849-855, 1995.
- ²¹ Garcia-Aguilar J, Pollack J, Lee SH: Local staging of rectal cancer with transrectal ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging: Comparison with histological findings. *Dis Colon Rectum* 45:10-15, 2000.
- ²² Brown G, Radelille RG, Newcombe N, et al: Preoperative assessment of prognostic factor in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg* 90:355-364, 2003.
- ²³ MERCURY Study Group. Extramural depth of tumor invasion at thinsection MR in patients with rectal cancer: Results of the mercury study *Radiology* 243:132-139, 2007.
- ²⁴ Thereasse P, Qrbuck SG, Eisebhquer EA, et al: New guidelines to evaluate the reponse to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 92:205-216.2000.
- ²⁵ Rau B, Hunerbein M, Barth P: Accuracy of endorectal ultrasound after preoperative raduichemotherapy in locally advanced rectal cancer. *Surg J Endod* 13:980-984, 1999.

- ²⁶ Pomerri F, Pucciarelli S, Maretto I, et al: Prospective assessment of imaging after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Surgery* 149:56-64, 2011.
- ²⁷ Kuo LJ, Chern MC, Tsou MH, et al: Interpretation of magnetic resonance imaging for locally advanced rectal carcinoma after preoperative chemoradiation therapy. *Dis Colon Rectum* 48:23-28, 2005.
- ²⁸ Barbaro B, Fiorucci C, Tebala C, et al: Locally advanced rectal cancer: MR imaging in prediction of reponse after preoperative chemotherapy and radiation therapy. *Radiology* 250:730-739, 2009.
- ²⁹ Koh DM, Chau I, Tait D, et al: Evaluating mesorectal lymph nodes in rectal cancer before and after neoadjuvant chemoradiation using thin-section T2-weighted magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71:456-461, 2008.
- ³⁰ Capirci C, Rampin L, Erba PA, et al: Sequential FDG/PET/CT reliably predicts reponse of locally advanced rectal cancer to neo-adjuvant chemoradiation therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34:1583-1593, 2007.
- ³¹ Eliza A. Hawkes, MBBS, David Cunningham, MD, Diana Tait, MD, Gina Brown, MD and Ian Chau, MD. Neoadjuvant Chemotherapy Alone for Early-Stage Rectal Cancer: An Evolving Paradigm?. *Semin Radiat Oncol* 21:196-202, 2011.
- ³² NCCN versión 1.2015.04/06/15 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015, All rights reserved. The NCCN Evidence Blocks™. NCCN Guidelines®. <http://www.cjcpt.org/files/2015/03-06/2015-NCCN/2015%20NCCN-%E7%9B%B4%E8%82%A0%E7%99%8C-V2.pdf>.
- ³³ Y. Nanci You, MD, MHSc: Local excision: Is it an adequate substitute for a radical resection in T1/T2 patients?. *Semin Radiat Oncol* 21:178-184©2011 Elsevier Inc.
- ³⁴ Jennifer Y, Wo, MD, Harvey J, Mamon, MD, PhD, David P. Ryan, MD and Theodore S, Hong MD. T3N0 Rectal Cancer: Radiation for All?. *Semin Radiat Oncol* 21:212-219 Elsevier Inc.
- ³⁵ Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, et al: Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 181:335-346, 1995.
- ³⁶ Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 345:638-646, 2001.
- ³⁷ Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 351: 1731-1740, 2004.

³⁸ Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, et al: Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol* 27:5124-5130, 2009.

³⁹ Eriksen MT, Wibe A, Haffner J, et al: Prognostic groups in 1,676 patients with T3 rectal cancer treated without preoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum*. 50:156-167, 2007.

⁴⁰ Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al: Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): A multicentre, randomised trial. *Lancet* 373:811-820, 2009.

⁴¹ Quirke P, Steele R, Monson J, et al: Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: A prospective study using data from the MRC. CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet* 373:821-828, 2009.

⁴² Guillem JG, Diaz-González JA, Minsky BD, et al: cT3N0 rectal cancer: Potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol* 26:368-373, 2008.

⁴³ Lombardi R, Cuicchi D, Pinto C, et al: Clinically staged T3N0 rectal cancer. Is preoperative chemoradiotherapy the optimal treatment? *Ann Surg Oncol* 17:838-845, 2010.

⁴⁴ Volúmenes Blanco en Radioterapia Conformada 3D. Edita: © Visto Bueno Equipo Creativo, S.L. - vb@vbequipocreativo.com Imprime: Gráficas Prado & Robepra, S.L. - gpr@graficasprado-robepra.com.

⁴⁵ CIERNIK I.F., HUSER M., BURGER C, et al. Automated functional image-guided radiation treatment planning for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 893-900.

⁴⁶ KIM TH, CHIE EK, KIM DY, et al. Comparison of the belly board device method and the distended bladder method for reducing irradiated small bowel volumes in preoperative radiotherapy of rectal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:769-775.

⁴⁷ Henry Mok, Christopher H Crane, Matthew B Palmer, Tina M Briere, Sam Beddar, Marc E Delclos, Sunil Krishnan and Prajnan Das. Intensity modulated radiation therapy (IMRT): differences in target volumes and improvement in clinically relevant doses to small bowel in rectal carcinoma.

⁴⁸ Jun Shang, Wei Kong, Yan-yang Wang, Zhe Ding, Gang Yan and Hong Zhe: VMAT planning study in rectal cancer patients. Shang et al. *Radiation Oncology* 2014, 9-219. <http://www.ro-journal.com/content/9/1/219>.

⁴⁹ Cilla S, Caravatta L, Picardi V, Sabatino D, Macchia G, Digesù C, Deodato F, Massaccesi M, De Spirito M, Piermattei A, Morganti AG, Volumetric modulate arc therapy with

simultaneous integrated boost for locally advanced rectal cáncer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2012, 24(4)-261-268.

⁵⁰ Nergiz Dağoglu MD, Elena Nedea MD, Vitaly Poylin MD, Deborah Nagle MD, Anand Mahadevan Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Reirradiation of Colorectal Cancers . R. MD.

⁵¹ Defoe SG1, Bernard ME, Rwigema JC, Heron DE, Ozhasoglu C, Burton S. Stereotactic body radiotherapy for the treatment of presacral recurrences from rectal cancers. J Cancer Res Ther. 2011 Oct-Dec;7(4):408-11. doi: 10.4103/0973-1482.92000.

⁵² Guía de Braquiterapia. José Luis Guinot Rodríguez, Eduardo Lanzós González, Victor Muñoz Garzón, Alfredo Polo Rubio, Alfredo Ramos Aguerri. ISBN-13: 978-84-690-9066-4.

⁵³ Mutahir Ali Tunio, Mansoor Rafi, Altaf Hashmi, Rehan Mohsin, Abdul Qayyum, Mujahid Hasan, Amjad Sattar, and Muhammad Mubarak. High-dose-rate intraluminal brachytherapy during preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancers. World J Gastroenterol. 2010 Sep 21; 16(35): 4436–4442. Published online 2010 Sep 21. doi: 10.3748/wjg.v16.i35.4436.

⁵⁴ Vincenzo Valentini, Hans-Joachim Schmoll, Cornelis J.H. van de Velde. Multidisciplinary Management of Rectal cancer. ISBN 978-3-642-25004-0 ISBN 978-3-642-25005-7 (eBook). DOI 10.1007/978-3-642-25005-7. Springer Heidelberg New York Dordrecht London. © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

⁵⁵ Folkesson J, Brigissson H, Pahlman L, et al: Swedish Rectal Cancer Trial: Long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. J Clin Oncol 23: 5644-5650, 2005.

⁵⁶ Yves Francois, Chantal J. Nemoz, Jacques Baulieux, Jacques Vignal, Jean-Paul Grandjean, Christian Partensky, Jean Christophe Souquet, Patrice Adeleine and Jean-Pierre Gerard. Influence of the Interval Between Preoperative Radiation Therapy and Surgery on Downstaging and on the Rate of Sphincter-Sparing Surgery for Rectal Cancer: The Lyon R90-01 Randomized Trial. JCO August 1999 vol. 17 no. 82396.

⁵⁷ Pettersson D, Cedermark B, Holm T, et al: Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer. Br J Surg 97:580-587, 2010.

⁵⁸ Bujko K, Richter P, Kolodziejczk M, et al: Preoperative radiotherapy and local excision of rectal cancer with immediate radical re-pèration for poor responders. Radiother Oncol 92: 195-201, 2009.

⁵⁹ Bujko K, Nowacki MP, Kepka L, et al: Postoperative complications in patients irradiated pre- operatively for rectal cancer. Report of a randomized trial comparing short-term radiotherapy vs chemoradiation. Colorectal Dis 7:410-416, 2005.

⁶⁰ Van Dijk TH, Hospers GAP, Beukema JC: Short- course radiationtherapy, neoadjuvant bevacizumab, capecitabine and oxaliplatin, and radical resection of primary tumor and metastases in primary stage IV rectal cancer: A phase II multicenter study of the Dutch colorectal cancer Group. *Ann Oncol* 21: i51, 2010 (suppl 1, abstr).

⁶¹ Tepper JE, O'Connel MJ, Niedwiecki D, et al: Adjuvant therapy in rectal cancer: Analysis of stage, sex, and local control- Final report of Intergroyo 0114. *J Clin Oncol* 20:1744-1750, 2002.

⁶² Bruce D, Minsky, MD. Counterpoint: Long-Course Chemoradiation Is Preferable in the Neoadjuvant Treatment of Rectal Cancer. *Semin Radiat Oncol* 21: 228-233, 2011.

⁶³ Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 345: 638-646, 2001.

⁶⁴ Nagtegaal ID, van de Velde CJH, Marijnen CAM, et al: Low rectal cancer: A call for a change of approach in abdominoperineal resection. *J Clin Oncol* 23: 9257-9264, 2005.

⁶⁵ Krzysztof Bujkio, MD, PhD, and Magdalena Bujko, MD. Point: Short-Course Radiation Therapy Is Preferable in the Neoadjuvant Treatment of Rectal Cancer. *Semin Radiat Oncol* 21:220-227, 2011.

⁶⁶ Ngan S, Fisher R, Goldstein D: A randomized trial comparing local recurrence (LR) rates between short-course (SC) and long-course (LC) preoperative radiotherapy (RT) for clinical T3 rectal cancer. An intergroup trial (TROG, AGITG, CSSANZ, RACS). *J Clin Oncol* 28: 15s, 2010 (suppl abstr: 3509).

⁶⁷ Norman Wolmark, H. Samuel Wieand, David M. Hyams, Linda Colangelo, Nikolay V. Dimitrov, Edward H. Romond, Marvin Wexler, David Prager, Anatolio B. Cruz, Jr., Philip H. Gordon, Nicholas J. Petrelli, Melvin Deutsch, Eleftherios Mamounas, D. Lawrence Wickerham, Edwin R. Fisher, Howard Rockette, Bernard Fisher. Randomized Trial of Postoperative Adjuvant Chemotherapy With or Without Radiotherapy for Carcinoma of the Rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 92, No. 5, March 1, 2000.

⁶⁸ Chau I, Allen M, Cunningham D, et al: Neoadjuvant systemic fluorouracil and mitomycin C prior to synchronous chemoradiation is an effective strategy in locally advanced rectal cance. *Br J Cancer* 88: 1017-1024, 2003.

⁶⁹ Brian G. Czito, MD, and Christopher G Willett, MD. Beyond 5-Fluorouracil: The Emerging Role of Newer Chemotherapeutics and Targeted Agents with Radiation Therapy. 1053-4296/11/\$-see front matter © 2011 Elsevier Inc. doi:10.1016/j.semradonc.2011.02.006.

⁷⁰ Sawada N, Ishikawa T, Sekiguchi F, et al: X-ray irradiation induces thymidine phosphorylase and enhances the efficacy of capecitabine (Xeloda) in human cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 5:2948-2953, 1999.

⁷¹ Aschele C, Pinto C, Cordio S, et al: Preoperative fluorouracil (FU)-based chemoradiation with and without weekly oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Pathologic response analysis of the Studio Terapia Adjuvante Retto (STAR)-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 27:18S, 2009 (abstr CRA 4008).

⁷² Haustermans and Sebag-Montefiore have disclosed no relevant financial relationships. European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) 33. Abstract OC-0250. Presented April 6, 2014. Again, Oxaliplatin Is Toxic and No Benefit in Rectal Cancer. *Medscape*. Apr 07, 2014.

⁷³ Zhu A, Willett C: Chemotherapeutic and biologic agents as radiosensitizer in rectal cancer. *Semin Radiat Oncol* 13:454-468, 2003.

⁷⁴ Zeuli M, Gelibetr A, Nardoni C, et al: A feasibility study of getifinib in association with capecitabine (CAP) and oxaliplatin (OXA) as first-line treatment in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22:14S, 2004.

⁷⁵ Alice Dewdney, David Cunningham, Josep Tabernero, Jaume Capdevila, Bengt Glimelius, Andres Cervantes, Diana Tait, Gina Brown, Andrew Wotherspoon, David Gonzalez de Castro, Yu Jo Chua, Rachel Wong, Yolanda Barbachano, Jacqueline Oates and Ian Chau. Multicenter Randomized Phase II Clinical Trial Comparing Neoadjuvant Oxaliplatin, Capecitabine, and Preoperative Radiotherapy With or Without Cetuximab Followed by Total Mesorectal Excision in Patients With High-Risk Rectal Cancer (EXPERT-C). *JCO* May 10, 2012 vol. 30 no. 14 1620-1627.

⁷⁶ Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, ad leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2343-2351.

⁷⁷ Chapman MA, Buckley D, Henson DB, Armitage NC. Preoperative carcinoembryonic antigen is related to tumour stage and long term survival in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998; 78: 1346-1349.

⁷⁸ Kos J, Nielsen HJ, Krašovec M, Christensen IJ, Cimerman N, Stephens RW, Brünner N. Prognostic values of cathepsin B and carcinoembryonic antigen in sera of patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 1998;4:1511-1516.

⁷⁹ García-Barcina, M., Martín-Bueno, A. E., Bujanda Fernández de Piérola, L., Hernández Hernández, J.J., Ortiz de Zárate Tercero, A., Suárez Torre, M.J., Amézaga Asensio, C., Loizate Totorikaguena, A. Utilización de marcadores tumorales séricos en cáncer colorectal, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama y cáncer de pulmón. *Investigación* 159

Comisionada. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco, 2000. Informe nº: Osteba D-02-01.

⁸⁰ Li Destri G, Greco S, Rinzivillo C, Racalbuto A, Curreri R, Di Cataldo A. Monitoring carcinoembryonic antigen in colorectal cancer: is it still useful?. *Surg Today* 28(12):1233-6.

⁸¹ Maas M1, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo LJ, Calvo FA, García-Aguilar J, Glynne-Jones R, Haustermans K, Mohiuddin M, Pucciarelli S, Small W Jr, Suárez J, Theodoropoulos G, Biondo S, Beets-Tan RG, Beets GL. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2010 Sep;11(9):835-44. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70172-8. Epub 2010 Aug 6.

⁸² In Ja Park, Y. Nancy You, Atin Agarwal, John M. Skibber, Miguel A. Rodriguez-Bigas, Cathy Eng, Barry W. Feig, Prajnan Das, Sunil Krishnan, Christopher H. Crane, Chung-Yuan Hu, and George J. Chang. Neoadjuvant Treatment Response As an Early Response Indicator for Patients With Rectal Cancer. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*. Volumen 30 number 15 Mgy 2012.

⁸³ Alice Dewdney, David Cunningham, and Ian Chau.. Selecting Patients With Locally Advanced Rectal Cancer for Neoadjuvant Treatment Strategies. *Oncologist*. 2013 Jul; 18(7): 833–842. Published online 2013 Jul 2. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0022.

⁸⁴ Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al (2009) American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society. *AJCC cancer staging manual*, 7th edn. Springer, Berlin Heidelberg New York.

⁸⁵ Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 4620-5.

⁸⁶ Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; CD006041.

⁸⁷ Knut Magne Augestad¹, Marianne A Merok¹ and Dejan Ignatovic. Tailored Treatment of Colorectal Cancer: Surgical, Molecular, and Genetic Considerations. *Clinical Medicine Insights: Oncology* 1–10 © The Author(s) 2017 Reprints and permissions: sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav DOI: 10.1177/1179554917690766.

⁸⁸ F. Scalfani¹, I. Chau¹, D. Cunningham¹, C. Peckitt¹, A. Lampis², J.C. Hahne², C. Braconi^{1,3}, J. Tabernero⁴, B. Glimelius⁵, A. Cervantes⁶, R. Begum¹, D. Gonzalez De Castro¹, S. Hulkki Wilson¹, Z. Eltahir¹, A. Wotherspoon¹, D. Tait¹, G. Brown¹, J. Oates¹ & N. Valeri. Prognostic role of the LCS6 KRAS variant in locally advanced rectal cancer:

results of the EXPERT-C trial. *Annals of Oncology* 26: 1936–1941, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv285 Published online 10 July 2015.

⁸⁹ Martínez-Pérez A1, Carra MC2, Brunetti F3, de'Angelis N Pathologic Outcomes of Laparoscopic vs Open Mesorectal Excision for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg.* 2017 Apr 19;152(4):e165665. doi: 10.1001/jamasurg.2016.5665. Epub 2017 Apr 19.

⁹⁰ Kong JC1, Guerra GR, Warriar SK, Ramsay RG, Heriot AG. Outcome and Salvage Surgery Following "Watch and Wait" for Rectal Cancer after Neoadjuvant Therapy: A Systematic Review. *Dis Colon Rectum.* 2017 Mar;60(3):335-345. doi: 10.1097/DCR.0000000000000754.

⁹¹ Smith FM1, Ahad A, Perez RO, Marks J, Bujko K, Heald RJ. Local Excision Techniques for Rectal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiotherapy: What Are We Doing? *Dis Colon Rectum.* 2017 Feb;60(2):228-239. doi: 10.1097/DCR.0000000000000749.

⁹² Hallam S1, Messenger DE, Thomas MG. A Systematic Review of Local Excision After Neoadjuvant Therapy for Rectal Cancer: Are ypT0 Tumors the Limit? *Dis Colon Rectum.* 2016 Oct;59(10):984-97. doi: 10.1097/DCR.0000000000000613.

⁹³ Suwanabol PA1, Maykel JA. Transanal Total Mesorectal Excision: A Novel Approach to Rectal Surgery. *Clin Colon Rectal Surg.* 2017 Apr;30(2):120-129. doi: 10.1055/s-0036-1597314.

⁹⁴ Ludmir EB1, Palta M2, Willett CG2, Czito BG. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: An emerging option. *Cancer.* 2017 May 1;123(9):1497-1506. doi: 10.1002/cncr.30600. Epub 2017 Mar 10.

⁹⁵ Martínez-Pérez A1, Carra MC2, Brunetti F3, de'Angelis N Pathologic Outcomes of Laparoscopic vs Open Mesorectal Excision for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg.* 2017 Apr 19;152(4):e165665. doi: 10.1001/jamasurg.2016.5665. Epub 2017 Apr 19.

⁹⁶ Rödel C, Graeven U, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Arnold D, Hofheinz RD, Ghadimi M, Wolff HA, Lang-Welzenbach M, Raab HR, Wittekind C, Ströbel P, Staib L, Wilhelm M, Grabenbauer GG, Hoffmanns H, Lindemann F, Schlenska-Lange A, Folprecht G, Sauer R, Liersch T; German Rectal Cancer Study Group. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of

the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Aug;16(8):979-89. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00159-X. Epub 2015 Jul 15.

⁹⁷ Waheed Yousry Garrer¹, Hisham Abd El Kader El Hossieny², Zeiad Samir Gad^{1*}, Alfred Elias Namour³, Sameh Mohammed Ahmed Abo Amer. Appropriate Timing of Surgery after Neoadjuvant Chemo- Radiation Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol 17, 2016.*